

Auf Achtsamkeit basierende kognitive Online-Therapie für Müdigkeit bei Patienten mit Sarkoidose (TIRED): eine randomisierte kontrollierte Studie

Vivienne Kahlmann*, Catharina C Moor*, Sanne J van Helmondt, Rémy L M Mostard, Marije L van der Lee, Jan C Grutters, Marlies S Wijsenbeek†, Marcel Veltkamp†

Zusammenfassung

Hintergrund: Sarkoidose-assoziierte Müdigkeit ist weit verbreitet und wird oft als das am Meisten belastende Symptom der Sarkoidose bezeichnet. Die Behandlung von Müdigkeit ist eine Herausforderung und es fehlt an evidenzbasierten Therapien. In dieser TIRED-Studie wollten wir die Auswirkungen einer 12-wöchigen achtsamkeitsbasierten kognitiven Online-Therapie (eMBCT) auf die Müdigkeit untersuchen.

Methoden: Bei dieser Studie handelte es sich um eine prospektive, offene, multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studie, die an drei Zentren in den Niederlanden durchgeführt wurde. Die teilnahmeberechtigten Patienten waren 18 Jahre oder älter, hatten eine stabile Sarkoidose und einen Wert von mehr als 21 Punkten auf dem Fatigue Assessment Scale (FAS). Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip entweder in die eMBCT- oder in die Kontrollgruppe eingeteilt. Die Teilnehmer füllten zu Beginn der Studie, nach der Intervention (T1) und 12 Wochen nach Abschluss der eMBCT (T2), die den Patienten übermittelten Ergebnisdaten-Bögen aus. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des FAS-Scores bei T1 in der eMBCT-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, die mit dem t-Test für unabhängige Studenten bei allen Patienten, die die Studie begannen, ermittelt wurde. Zu den sekundären Ergebnissen gehörten der Unterschied zwischen den Gruppen im FAS-Score bei T1 und T2, der Unterschied zwischen den Gruppen im FAS-Score bei T2 und die Veränderungen in der Hospital Anxiety and Depression Scale, dem Freiburg Mindfulness Inventory-Short Form und dem Kings Sarcoidosis Questionnaire. Die Studie wurde beim Netherlands Trial Register, NL7816, registriert.

Ergebnisse: Zwischen dem 5. Juni 2019 und dem 28. Oktober 2021 wurden 99 Patienten nach dem Zufallsprinzip der eMBCT-Gruppe (n=52) oder der Kontrollgruppe (n=47) zugewiesen. Sechs Patienten zogen ihre Einwilligung nach einem psychologischen Screening, vor Beginn der eMBCT zurück. Der FAS-Grundwert war in beiden Gruppen ähnlich (34-57 [SD 6-07] bei 46 Patienten in der eMBCT-Gruppe und 35-51 [4-65] bei 47 Patienten in der Kontrollgruppe). Die mittlere Veränderung des FAS-Scores bei T1 betrug -4-53 (SD 5-77; $p < 0-0001$) in der eMBCT-Gruppe und -1-28 (3-80; $p = 0-026$) in der Kontrollgruppe (Unterschied zwischen den Gruppen 3-26 [95% CI 1-18 bis 5-33; $p = 0-0025$]). Darüber hinaus verzeichnete die eMBCT-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung der Angstzustände (mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen 1-69, 95% CI 0-22-3-16; $p = 0-025$), der depressiven Symptome (1-52, 0-08-2-95; $p = 0-039$), der Achtsamkeit (3-1, 0-70-5-49; $p = 0-022$) und des allgemeinen Gesundheitszustands (6-28, 2-51-10-06; $p = 0-002$) bei T1.

Interpretation: 12-wöchige eMBCT verbessert Müdigkeit, Angst, Depression, Achtsamkeit und Gesundheitszustand bei Patienten mit Sarkoidose-assoziiierter Müdigkeit.

Finanzierung: Niederländische Sarkoidose-Patientenvereinigung (Sarcoidose.nl).

Copyright © 2022 Veröffentlicht von Elsevier Ltd. Alle Rechte vorbehalten.

Einleitung

Sarkoidose ist eine granulomatöse Multisystemerkrankung unbekannter Ursache, die jedes Organ betreffen kann und am häufigsten bei Erwachsenen im Alter von 40-60 Jahren auftritt.¹ Bei bis zu 90 % der Sarkoidosepatienten wird Müdigkeit festgestellt, die häufig als das belastendste Symptom beschrieben wird.^{2,3} Müdigkeit beeinträchtigt die gesundheitsbezogene Lebensqualität und reduziert die soziale Teilhabe und die Arbeitsfähigkeit.⁴⁻⁶ Die Ursache der Sarkoidose-assoziierten Müdigkeit ist komplex: Physische, psychologische und verhaltensbedingte Faktoren könnten beim Auftreten und Fortbestehen der Müdigkeit eine Rolle spielen.⁷ Die Sarkoidose-assoziierte Müdigkeit korreliert schlecht mit dem Schweregrad der Erkrankung und den klinischen Parametern und bleibt oft auch dann bestehen, wenn es keine Anzeichen einer aktiven granulomatösen Entzündung gibt.^{4,8} Obwohl die erhebliche Belastung durch die Müdigkeit bekannt ist, gibt es nur wenige Studien, die sich mit Behandlungsmöglichkeiten befassen. Eine multidisziplinäre Gruppe von Sarkoidoseexperten betonte, wie wichtig es ist, neue Behandlungsstrategien zur Verbesserung der Lebensqualität von Sarkoidosepatienten zu erforschen.⁹

Prospektive Kohortenstudien und kleine randomisierte Kontrollstudien (RCTs) deuten auf einen kurzfristigen Nutzen von stationären und ambulanten pulmonalen Rehabilitations- und körperlichen Trainingsprogrammen in Bezug auf die Müdigkeit hin.¹⁰⁻¹³ Größere RCTs sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen und zu validieren. Einige kleine RCTs zeigten, dass Neurostimulanzien wie Methylphenidat und Armodafinil oder Steroide wie Dexamethason das Potenzial haben könnten, die Sarkoidose-assoziierte Müdigkeit zu verbessern; die Verallgemeinbarkeit dieser Ergebnisse ist jedoch durch den geringen Stichprobenumfang begrenzt.¹⁴⁻¹⁶

Mehrere Studien haben gezeigt, dass psychologische Symptome wie Angst, Depression, kognitive Beeinträchtigung und Stress stark mit Müdigkeit verbunden sind.¹⁷⁻²⁰ Zwei kleine Pilotstudien untersuchten die Wirkung von psychologischen Interventionen zur Verbesserung der Müdigkeit und des psychischen Wohlbefindens bei Sarkoidosepatienten.^{21,22} Eine einzige 45-minütige Achtsamkeitsschulung verbesserte die körperlichen und psychischen Symptome, einschließlich der Müdigkeit, bei 26 Teilnehmern.²² Eine weitere kleine Pilotstudie mit 14 Patienten zeigte, dass eine sechswöchige kognitive Verhaltenstherapie in der Gruppe die Müdigkeit nach einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr verbesserte.²¹

Eine auf Achtsamkeit basierende kognitive Online-Therapie (eMBCT) wurde bereits für die Behandlung von Müdigkeit bei Krebspatienten entwickelt. Dieses eMBCT-Programm zielt darauf ab, maladaptive automatische kognitive Reaktionen und Verhaltensweisen gegenüber Stressoren bei Patienten, einschließlich der Müdigkeit selbst, zu ändern. Eine RCT zeigte, dass eMBCT die Müdigkeit

bei Krebspatienten im Vergleich zu aktiven Kontrollpersonen verbesserte.²³ In der Folge wurde das eMBCT-Programm für Patienten mit chronischen Krankheiten im Allgemeinen angepasst.

In dieser Studie über eine webbasierte psychologische Intervention zur Verringerung von Stress und Müdigkeit bei Patienten mit Sarkoidose (TIRED) wollten wir untersuchen, ob ein 12-wöchiges eMBCT-Programm die Müdigkeit bei Patienten mit Sarkoidose verringert. Unsere sekundären Ziele waren die Bewertung der Auswirkungen von eMBCT auf psychologische Symptome und den Gesundheitszustand sowie seine langfristigen Auswirkungen.

Methoden

Studiendesign und Teilnehmer

Bei dieser Studie handelte es sich um eine nicht verblindete, multizentrische RCT, die in drei Krankenhäusern in den Niederlanden durchgeführt wurde. Teilnahmeberechtigt waren erwachsene Patienten (>18 Jahre), bei denen eine Sarkoidose gemäß den Kriterien der American Thoracic Society, der European Respiratory Society und der World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders diagnostiziert wurde,^{24,25} die an Fatigue litten, in den letzten 8 Wochen vor Studieneinschluss eine unveränderte sarkoidosebedingte Therapie erhalten hatten und bei denen die Krankheit nach Aussage des behandelnden Arztes stabil war. Müdigkeit wurde definiert als ein Wert von mehr als 21 Punkten auf der Fatigue Assessment Scale (FAS).²⁶ Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie keinen Zugang zum Internet hatten, nicht in der Lage waren, Niederländisch zu lesen oder zu schreiben, sich in psychiatrischer oder psychologischer Behandlung befanden oder an einem körperlichen Rehabilitationsprogramm teilnahmen. Alle Patienten mit Sarkoidose, die Müdigkeitssymptome zeigten, wurden von ihrem behandelnden Arzt zur Teilnahme an dieser Studie eingeladen. Alle Patienten gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie. Die Zustimmung der medizinischen Ethikkommission des Erasmus Medical Center und der lokalen Ethikkommissionen wurde eingeholt.

Randomisierung und Maskierung

In dieser offenen Studie wurden die Patienten mit Hilfe eines Online-Zuteilungsprogramms im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder eMBCT (Interventionsgruppe) oder die Standardbehandlung (Kontrollgruppe). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Zentrum und Verwendung von entzündungshemmenden Medikamenten. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden auf eine Warteliste gesetzt und konnten nach Abschluss der Studie mit der eMBCT-Behandlung beginnen.

Patienten, die in die Interventionsgruppe randomisiert wurden, wurden für die eMBCT an das Helen Dowling Institute überwiesen, eine Einrichtung für psychische Gesundheit, die auf die psychologische Behandlung von Müdigkeit bei Krebs und chronischen Krankheiten spezialisiert ist. Vor Beginn der eMBCT hatten die Patienten ein Telefoninterview mit einem Psychologen des Helen Dowling Institute, um die eMBCT genauer zu besprechen und die Behandlungsziele zu definieren. Nach diesem Gespräch konnten die Patienten dann entscheiden, ob sie mit der eMBCT beginnen wollten. In der Praxis stellte sich jedoch heraus, dass dies in der Interventionsgruppe zu einem höheren Dropout führte als in der Kontrollgruppe. Nach dem Einschluss von 44 Patienten begannen wir, alle Patienten vor der Randomisierung zu einem Aufnahmegespräch mit dem Psychologen zu

überweisen. Außerdem beschlossen wir, die Randomisierungsstrategie auf ein Verhältnis von 3:2 zwischen eMBCT und Standardbehandlung zu ändern. Das Randomisierungsmodul wurde nach Einschluss des 56. Patienten umgestellt.

Verfahren

eMBCT ist ein umfassendes Programm, das aus acht Sitzungen über einen Zeitraum von etwa 12 Wochen besteht (Anhang 2 S. 2-5). Die Patienten hatten Zugang zu einer gesicherten Online-Plattform, auf der sie jede Woche schriftliche Informationen zu einem bestimmten Thema erhielten und während der Woche ein Tagebuch führten, um über ihr allgemeines Wohlbefinden, Stress und Müdigkeit zu reflektieren. Außerdem konnten sie eine Reihe von Achtsamkeitsübungen durchführen. Die Patienten wurden gebeten, an mindestens sechs Tagen pro Woche täglich etwa 30 Minuten lang Achtsamkeit zu praktizieren und ihre Erfahrungen mit dieser Routine in ihrem persönlichen Tagebuch zu dokumentieren. So konnten die Patienten beispielsweise aufschreiben, wann sie sich müde fühlten, welche Gedanken und Gefühle sie in diesem Moment hatten und wie sie darauf reagierten. Für die Achtsamkeitsübungen standen den Patienten Audiodateien zur Verfügung, die sie anleiteten. Die Übungen umfassten Themen wie Entspannung, achtsames Essen, achtsame Bewegung, 3-minütige Atemübungen oder Meditation. Abgesehen vom Aufnahmegespräch verlief die Kommunikation überwiegend asynchron: Der Therapeut las die Erfahrungen in den Protokollen und schrieb einmal pro Woche ein Feedback. Ein Psychologe gab personalisierte Rückmeldungen zu den von den Patienten beschriebenen Erfahrungen; diese Rückmeldungen konnten emphatische Äußerungen sein, die zur Selbstreflexion anregten, informierend wirkten, psychoedukativ waren, Aufgaben aufforderten, umschrieben, Aufgaben verstärkten, einen Gruppenkontext lieferten und das Bündnis stärkten.²⁷ Das eMBCT-Programm galt laut Protokoll als abgeschlossen, wenn mindestens sechs von acht Sitzungen innerhalb von sechs Monaten besucht wurden. Bei beiden Studiengruppen fanden Krankenhausbesuche zu Beginn (T0), nach Abschluss des eMBCT-Programms (eMBCT-Gruppe) oder nach 12 Wochen (Kontrollgruppe; T1) und 12 Wochen später (T2) statt. Für die eMBCT-Gruppe konnte der Zeitpunkt T1 variieren, da das eMBCT-Programm im eigenen Tempo der Patienten absolviert wurde, wobei ein Zeitrahmen von 12 Wochen vorgegeben war. Die Patienten wurden gebeten, zu allen Zeitpunkten vor dem Krankenhausbesuch Online-Fragebögen auszufüllen.

Ergebnisse

Das primäre Ergebnis dieser Studie war der Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Veränderung der FAS bei T1. Wenn die Patienten keine Fragebögen zu Beginn der Studie ausfüllten, wurden die FAS-Daten zum Zeitpunkt des Screenings verwendet. Der FAS ist ein validierter Selbstauskunftsfragebogen zur Messung der Müdigkeit bei Patienten mit Sarkoidose.²⁶ Der FAS besteht aus zehn Fragen: fünf Fragen zur geistigen und fünf Fragen zur körperlichen Müdigkeit. Die Fragen werden auf einer 5-stufigen Likert-Skala beantwortet; die Punktzahlen reichen von 10-50, wobei hohe Punktzahlen auf eine stärkere Müdigkeit hinweisen. Ein Wert von mehr als 21 deutet auf Müdigkeit und mehr als 34 auf schwere Müdigkeit hin. Der minimale klinisch bedeutsame Unterschied beträgt 4-0 Punkte oder 10 %.^{28,29}

Zu den sekundären Endpunkten gehörten der Unterschied innerhalb der Gruppe in der FAS-Punktzahl bei T1 und T2; der Unterschied zwischen den Gruppen in der Veränderung der FAS-Punktzahl bei T2; der Unterschied innerhalb und zwischen den Gruppen in den Punktzahlen des Kings Sarcoidosis

Questionnaire, der Hospital Anxiety and Depression Scale und des Freiburg Mindfulness Inventory-Short

Form bei T1 und T2. Der Kings Sarcoidosis Questionnaire ist ein validierter Fragebogen zur Beurteilung des Gesundheitszustands von Patienten mit Sarkoidose. Er umfasst 29 Items in fünf Subdomänen (d. h. allgemeiner Gesundheitszustand, Lunge, Augen, Haut und Medikamente). Die Punktzahlen aller Subdomänen reichen von 0-100; eine hohe Punktzahl bedeutet einen besseren Gesundheitszustand als eine niedrige Punktzahl. Der minimale klinisch bedeutsame Unterschied für den allgemeinen Gesundheitszustand im Kings Sarcoidosis Questionnaire beträgt 8 Punkte.³⁰ Die Hospital Anxiety and Depression Scale ist ein Selbstauskunftsfragebogen zur Bewertung von Angst- und depressiven Symptomen. Die Werte reichen von 0-21, wobei der Cut-off-Punkt für Angst oder depressive Symptome bei 8 Punkten liegt. Der minimale klinisch bedeutsame Unterschied bei Sarkoidose ist nicht bekannt; bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung liegt der minimale klinisch bedeutsame Unterschied bei 1-6 sowohl für Angst- als auch für depressive Symptome.³¹ Das Freiburger-Protokoll wurde entwickelt, um die von den Patienten wahrgenommene Achtsamkeit während der letzten 7 Tage zu messen. Dieser Fragebogen besteht aus 14 Fragen, die auf einer 4-stufigen Likert-Skala beantwortet werden. Die Punktzahl liegt zwischen 14 und 56, wobei eine hohe Punktzahl ein höheres Maß an Achtsamkeit anzeigt als eine niedrige.³² Die niederländische Übersetzung wurde in medizinisch kranken Bevölkerungsgruppen validiert: Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und stark ermüdete Überlebende von Krebserkrankungen.³³

Außerdem wurden visuelle Analogskalen zu folgenden Zeitpunkten verglichen (T0, T1 und T2) und die Patientenzufriedenheit mit eMBCT bewertet, worüber an anderer Stelle berichtet wird. Haarproben wurden entnommen, um den Cortisolspiegel im Haar zu T0 und T1 zu messen. Blutproben wurden zur explorativen Analyse potenzieller Biomarker, einschließlich des Angiotensin-konvertierenden Enzyms und des löslichen Interleukin-2-Rezeptors im Serum, zu T0 und T1 entnommen. Die Ergebnisse der Cortisolmessung im Haar und der explorativen Analysen der Blutproben liegen noch nicht vor und werden separat analysiert und veröffentlicht. Die Korrelation zwischen Müdigkeit, löslichem Interleukin-2-Rezeptor im Serum und Haar-Cortisol wird ebenfalls zu einem späteren Zeitpunkt analysiert und an anderer Stelle veröffentlicht.

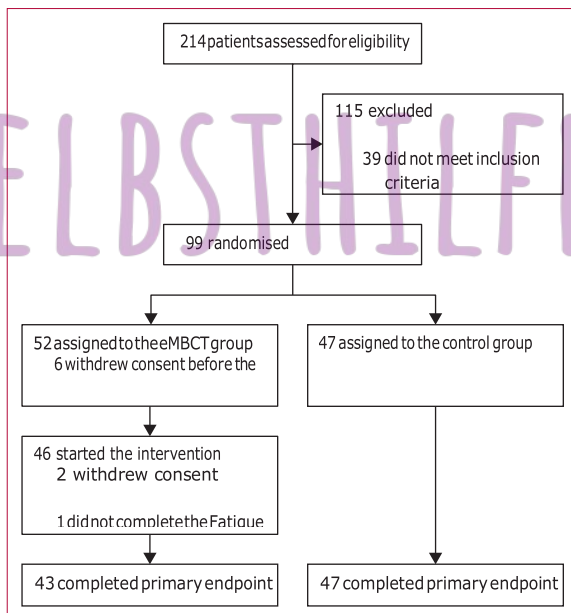
Statistische Analyse

Wir berechneten, dass die Studie bei einer Stichprobengröße von 112 Patienten eine Aussagekraft von 80 % hätte, um einen klinisch signifikanten Unterschied von 4 Punkten im FAS-Score zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe festzustellen. Die Berechnung des Stichprobenumfangs basierte auf Beobachtungsdaten von Strookappe und Kollegen¹¹, die nach einem dreimonatigen physischen Rehabilitationsprogramm eine SD der Veränderung des FAS-Scores von 7-5 Punkten feststellten.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Veränderung der von den Patienten berichteten Ergebnisse bei T1 und T2 wurden mit dem Independent Students' t-Test bei allen Patienten der Kontrollgruppe und allen Patienten, die mit der eMBCT begannen, getestet. Wir führten zusätzlich vollständige Fallanalysen durch, da wir nur dann Unterschiede innerhalb und zwischen den Gruppen berechnen konnten, wenn Daten zu Studienbeginn und T1 vorlagen. Für den primären Endpunkt haben wir auch Post-hoc-Analysen durchgeführt, um potenzielle Störfaktoren

auszuschließen. Eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) wurde für die Veränderung des FAS gegenüber dem Ausgangswert durchgeführt, wobei die Medikamenteneinnahme, das Zentrum, die Behandlung und der Randomisierungszeitraum als Faktoren und der Ausgangswert des FAS als Kovariate berücksichtigt wurden. Es wurden auch Wechselwirkungen zwischen Behandlung und Zentrum sowie zwischen Randomisierungszeitraum und Behandlung untersucht. Nicht signifikante Wechselwirkungen wurden aus der endgültigen Analyse entfernt. Aus diesem Modell wurden die Mittelwerte nach der Methode der kleinsten Quadrate abgeleitet und zur Bewertung der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen verwendet. Um einen möglichen Effekt fehlender Daten zu bewerten, führten wir post-hoc Sensitivitätsanalysen durch, bei denen wir für alle Patienten mit fehlenden Daten bei T1 eine konservative mittlere Veränderung von 0 unterstellten. Die Unterschiede zwischen den Gruppen bei den von den Patienten angegebenen Ergebnissen im Laufe der Zeit wurden mit gepaarten t-Tests analysiert. Die Effektgröße wurde mit dem Cohen's d-Test berechnet. Effektgrößen werden als klein ($d=0-2-0-49$), mittel ($0-5-0-79$) oder groß ($\geq 0-8$) eingestuft. Der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung ihres FAS-Scores bei T1 wurde mit χ^2 -Tests zwischen den Gruppen verglichen. Schließlich wurde ein relatives Risiko für eine klinisch relevante Verbesserung berechnet.

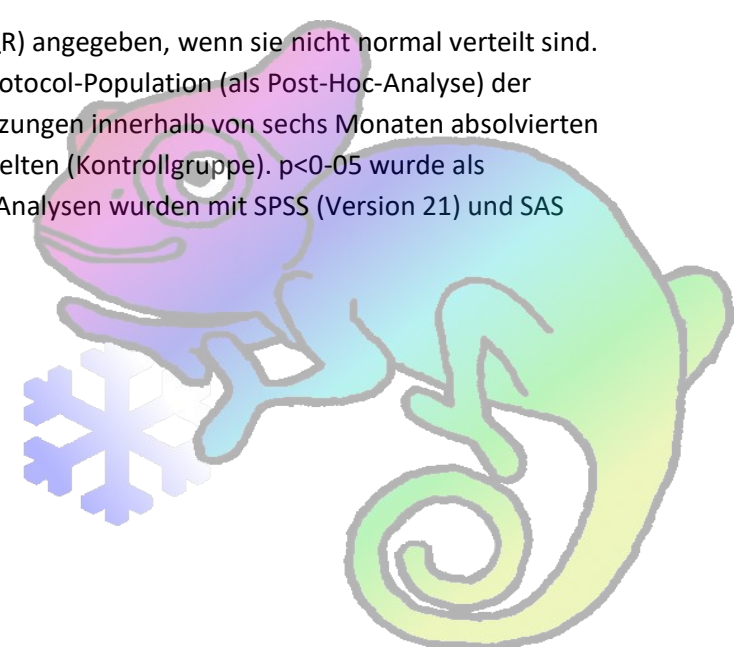
Die Daten sind als Mittelwert (SD) oder Median (IQR) angegeben, wenn sie nicht normal verteilt sind. Wir führten die primäre Analyse auch in der Per-Protocol-Population (als Post-Hoc-Analyse) der Patienten durch, die mindestens sechs von acht Sitzungen innerhalb von sechs Monaten absolvierten (eMBCT-Gruppe) oder die Behandlung nicht wechselten (Kontrollgruppe). $p < 0-05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS (Version 21) und SAS (Version 9.4) durchgeführt.



Die Rolle des Geldgebers

Wir haben die Idee für die Studie gemeinsam mit dem Geldgeber (der Sarkoidose-Patientenvereinigung) entwickelt. Der Geldgeber der Studie hatte keinen Einfluss auf das Studiendesign, die Datenerhebung, die Analyse, die Interpretation der Daten, das Verfassen des Berichts oder die Entscheidung, die Arbeit zur Veröffentlichung einzureichen. Diese Studie wurde im niederländischen Studienregister registriert (NL7816).

SARKOIDOSE
SELBSTHILFE



Ergebnisse

Zwischen dem 5. Juni 2019 und dem 28. Oktober 2021 wurden 214 Patienten auf ihre Eignung geprüft (Abbildung 1). Die Datenanalyse wurde nach dem Einschluss von 99 Patienten durchgeführt, da Kapazitätsprobleme des Helen Dowling Institute aufgrund der COVID-19-Pandemie zu einem vorübergehenden Aufnahmestopp für Patienten führten. Da diese Analyse ein positives Ergebnis zeigte, beschlossen wir, die weitere Aufnahme in die Studie zu stoppen. 39 (18 %) Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht, und 76 (36 %) von 214 Patienten lehnten eine Teilnahme ab. 52 (53 %) von 99 Patienten wurden der eMBCT-Gruppe und 47 (47 %) Patienten der Kontrollgruppe zugewiesen. In der eMBCT-Gruppe zogen sechs (12 %) Patienten ihre Einwilligung nach dem psychologischen Screening vor Beginn der eMBCT zurück und wurden aus der gesamten Analyse ausgeschlossen.

Das Durchschnittsalter betrug 50-40 Jahre (SD 11-03), 55 (59 %) der 93 Patienten waren weiblich, und 29 (31 %) der 93 Patienten nahmen derzeit eine immunsuppressive Behandlung in Anspruch (Tabelle 1). Der mittlere FAS-Wert lag bei 35-04 (SD 5-39), und 48 (52 %) der 93 Patienten litten unter schwerer Müdigkeit. Bei den Patienten, die das eMBCT-Programm abschlossen, betrug die mittlere Dauer des Programms 14-57 Wochen (IQR 8-71). Es wurden keine studienbezogenen unerwünschten Ereignisse gemeldet.

Der FAS-Grundwert war in beiden Gruppen ähnlich (35-51 [SD 4-65] in der Kontrollgruppe und 34-57 [6-07] in der eMBCT-Gruppe). Die Patienten in der eMBCT-Gruppe hatten bei T1 niedrigere FAS-Werte als die Kontrollgruppe: der Unterschied zwischen den Gruppen betrug 3-26 Punkte (95% CI 1-18 bis 5-33; $p=0-0025$). In der Interventionsgruppe kam es zu einer klinisch und statistisch signifikanten Verbesserung des FAS-Scores von T0 zu T1; die mittlere Veränderung betrug -4-53 (SD 5-77; $p<0-0001$). Die Effektgröße war mittel ($d=0-79$). In der Kontrollgruppe betrug die mittlere Veränderung des FAS-Scores -1-28 (3-80; $p=0-026$), was klinisch nicht signifikant war (Abbildung 2). In der post-hoc ANCOVA fanden wir keinen Einfluss des Behandlungszentrums, der Medikation und des Randomisierungszeitraums auf die Ergebnisse (Anhang 2, S. 6). Die Baseline-FAS und die Interventionsgruppe waren die einzigen signifikanten Faktoren im Modell. Im vollständigen Modell, ohne nicht signifikante Wechselwirkungen, betrug der Unterschied in der Veränderung von Baseline zu T1 im kleinsten quadratischen Mittel zwischen beiden Gruppen 3-62 (95% CI 1-61 bis 5-64; $p=0-0006$). In der Interventionsgruppe betrug die mittlere Veränderung des FAS-Scores -4-47 Punkte (95% CI -6-32 bis -2-63; $p=0-037$); in der Kontrollgruppe änderte sich der FAS-Wert nicht signifikant (-0-85 Punkte; 95% CI -2-67 bis 0-98; $p=0-690$). Post-hoc-Sensitivitätsanalysen, bei denen fehlende Daten zu T1 mit einer konservativen mittleren Veränderung von 0 ($n=9$) imputiert wurden, unterschieden sich nicht signifikant von den Analysen der vollständigen Fälle; die mittlere Differenz der kleinsten Quadrate zwischen beiden Gruppen betrug 2-59 Punkte (95% CI 0-69 bis 4-49; $p=0-008$; Anhang 2 S. 8). Die Verbesserung des FAS-Scores in der eMBCT-Gruppe schien auch während der langfristigen Nachbeobachtung anzuhalten: Die mittlere Veränderung betrug -3-95 (SD 6-40; $p=0-0003$) zwischen T0 und T2. In der Kontrollgruppe verbesserte sich der FAS-Score zwischen Baseline und T2, die mittlere Veränderung betrug -1-93 (3-01; $p<0-0001$), was klinisch nicht bedeutsam war. Der Unterschied zwischen den Gruppen bei der Veränderung des FAS-Scores zwischen T0 und T2 betrug 2-02 Punkte (95% CI -0-16 bis 4-20; $p=0-068$; Abbildung 2).

In der eMBCT-Gruppe hatten mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Müdigkeitsscores bei T1 im Vergleich zur Kontrollgruppe (26 [60%] von 43 gegenüber 12 [26%] von

47; $p=0-0008$; Abbildung 3). Die Patienten in der eMBCT-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe eher eine klinisch relevante Verbesserung der Müdigkeit (relatives Risiko [RR] 2-37; 95% CI 1-37-4-08). Die Verbesserung des Müdigkeitsscores in der eMBCT-Gruppe hielt auch während der Nachuntersuchung an (20 [48 %] von 42 gegenüber 11 [25 %] von 44; $p=0-029$).

Bei Studienbeginn füllten 84 Patienten die Hospital Anxiety and Depression Scale aus; die Prävalenz von Angstzuständen lag bei 52 % (mittlerer Wert 7-95 [SD 4-05]), die von depressiven Symptomen bei 51 % (mittlerer Wert 7-80 [SD 4-3]). Die Patienten in der eMBCT-Gruppe wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant stärkere Verbesserung der Angstzustände (Unterschied zwischen den Gruppen 1-69; 95% CI 0-22 bis 3-16; $p=0-025$) und der depressiven Symptome (1-52; 0-08 bis 2-95; $p=0-039$) auf, die während der Nachbeobachtung anhielt. In der Kontrollgruppe blieben die Angstzustände und depressiven Symptome unverändert (Tabelle 2). In der Interventionsgruppe wurde eine signifikante Verbesserung des Gesundheitszustands und des Achtsamkeits-Scores im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt (Kings Sarcoidosis Questionnaire - Unterschied zwischen den Gruppen 6-28; 2-51 bis 10-06; $p=0-002$ und Freiburg Mindfulness Inventory-Short Form 3-10; 0-70 bis 5-49; $p=0-022$). Bei T2 waren die Werte des Kings Sarcoidosis Questionnaire und des Freiburg Mindfulness Inventory-Short Form höher als bei T1.

In der eMBCT-Gruppe nahmen 36 (78 %) von 46 Patienten an mindestens sechs der acht Sitzungen innerhalb von sechs Monaten teil und wurden in die Per-Protocol-Analyse aufgenommen. In der Kontrollgruppe wurden 45 (96 %) von 47 Patienten in die Per-Protokoll-Analyse einbezogen (zwei Patienten wurden aufgrund einer Änderung der Methylphenidat-Behandlung ausgeschlossen). In der Per-Protocol-Analyse wiesen die Patienten der eMBCT-Gruppe bei T1 eine größere Verbesserung der Müdigkeitsscores auf als die Kontrollgruppe (der Unterschied zwischen den Gruppen betrug 3-88 Punkte; 95 % CI 1-56 bis 6-20; $p<0-001$), was den minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied von mehr als 10 % Unterschied überstieg. In der eMBCT-Gruppe kam es zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der FAS-Werte bei T1 (mittlere Veränderung -5-17 [SD 5-97; $p<0-001$]). In der Kontrollgruppe betrug die mittlere Veränderung des FAS-Scores -1-29 (SD 3-79; $p=0-028$), was klinisch nicht bedeutsam war. Der Unterschied zwischen den Gruppen bei der Veränderung des FAS-Scores bei T2 betrug 2-40 Punkte (95% CI -0-05 bis 4-84; $p=0-055$), zugunsten der eMBCT-Gruppe (mittlere Veränderung 4-32 [SD 6-52; $p<0-001$]).

Diskussion

Unseres Wissens ist diese Studie die erste RCT, die die Wirkung von eMBCT auf Sarkoidose-assoziierte Müdigkeit untersucht. Ein 12-wöchiges eMBCT-Programm verbesserte die Müdigkeit bei Patienten mit Sarkoidose. Darüber hinaus verbesserten sich Angst, Depression, Achtsamkeit und Gesundheitszustand nach eMBCT. Die positiven Effekte innerhalb der Interventionsgruppe hielten auch 12 Wochen nach Abschluss des eMBCT-Programms an.

Bisher gab es nur wenige Daten über die Auswirkungen psychologischer Interventionen auf die Müdigkeit bei Sarkoidose.^{21,22} In unserer Studie war die durchschnittliche Verbesserung des FAS-Scores in der eMBCT-Gruppe klinisch relevant und hielt über die Zeit an. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant, und der Anteil der Patienten mit verbesserter Müdigkeit war in der eMBCT-Gruppe (60 %) höher als in der Kontrollgruppe (26 %). Diese Ergebnisse stimmen mit der Wirkung von eMBCT bei Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen überein.^{23,34} Der geringfügige, nicht klinisch relevante Anstieg des FAS-Scores in der Kontrollgruppe könnte auf die

zusätzliche Aufmerksamkeit zurückzuführen sein, die der Müdigkeit während der Studienbesuche und beim Ausfüllen der Fragebögen zu Hause geschenkt wurde. Wir vermuten, dass diese Aufmerksamkeit auch in der Kontrollgruppe zu einem besseren Verständnis der Müdigkeit und einem besseren Selbstmanagement geführt haben könnte.

Frühere Studien zu körperlichen Aktivitäten bei Patienten mit Sarkoidose bei Sarkoidose-Patienten zeigten eine positive Wirkung auf die Müdigkeit direkt nach der Intervention.¹⁰⁻¹³ Dennoch sind körperliche Maßnahmen möglicherweise nicht für alle Sarkoidose-Patienten geeignet, wie frühere Studien gezeigt haben, was den Bedarf an individuelleren, maßgeschneiderten Behandlungsoptionen verdeutlicht. Die beste Behandlungsoption für Müdigkeit könnte von den zugrunde liegenden Faktoren der Müdigkeit abhängen. Patienten, die unter körperlicher Müdigkeit leiden, könnten am meisten von körperlichen Maßnahmen profitieren, während Patienten mit psychischer Müdigkeit eher von psychologischen Maßnahmen profitieren könnten, und bei anderen Patienten könnte eine kombinierte Behandlung die beste Behandlungsoption sein. Um in naher Zukunft eine bessere, individuell ausgerichtete Behandlung anbieten zu können, muss die Forschung die Faktoren untersuchen, die den Behandlungserfolg vorhersagen, und zwar sowohl für psychologische als auch für auf körperlicher Aktivität basierende Interventionen.

Psychologische Symptome wie Angst, Depression oder Stress werden bei bis zu 30-60 % der Sarkoidose-Patienten berichtet,⁷ was sich mit den 50 % der Patienten in unserer Studie deckt, die Angst und depressive Symptome aufwiesen. Dieser Anteil zeigt, dass ein strukturelles Screening und ein besseres Management dieser belastenden Symptome erforderlich sind. Unsere Studie zeigte eine statistisch und klinisch bedeutsame Verbesserung der Angst- und Depressionswerte in der eMBCT-Gruppe. Allerdings haben wir den minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied von der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung extrapoliert, da er für die Sarkoidose noch nicht ermittelt wurde. Ob eMBCT auch bei Patienten mit Sarkoidose ohne Müdigkeit, die Symptome von Stress, Angst und Depression aufweisen, wirksam ist, scheint plausibel, muss aber noch geklärt werden. Da auch kognitive Funktionsstörungen und körperliche Inaktivität bei Sarkoidose häufig auftreten, könnte die Messung der Auswirkungen achtsamkeitsbasierter Therapien auf die kognitiven Funktionen und die körperliche Aktivität in künftigen Studien unser Wissen über die Ursachen der Sarkoidose-assoziierten Müdigkeit weiter erweitern.¹⁷

Vor allem berichteten die Patienten über eine Verbesserung des Gesundheitszustands, die anhand des Kings Sarcoidosis Questionnaire direkt nach dem eMBCT-Programm gemessen wurde, und diese positiven Auswirkungen verbesserten sich während der langfristigen Nachbeobachtung weiter. Unseres Wissens ist diese RCT die erste Interventionsstudie bei Sarkoidose, die eine Verbesserung des mit dem Kings Sarcoidosis Questionnaire gemessenen Gesundheitszustands nach der Behandlung zeigt. Dieses Ergebnis zeigt, dass der Kings Sarcoidosis Questionnaire bei Sarkoidose-Patienten gut anspricht, und seine Verwendung in künftigen Studien zur Bewertung der Auswirkungen pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Interventionen auf den Gesundheitszustand ist vielversprechend.

In unserer Studie lehnten 36 % der angesprochenen Patienten die Teilnahme am Screening ab, und weitere sechs Patienten in der eMBCT-Gruppe lehnten die Teilnahme nach dem psychologischen Aufnahmegespräch ab. Die Hauptgründe für die Ablehnung waren, dass die Patienten das Programm für zu zeitaufwändig hielten oder den Inhalt nicht schätzten. Bei einigen Patienten spielten auch negative Assoziationen und Vorurteile gegenüber der Achtsamkeit eine Rolle bei der Entscheidung,

eMBCT abzulehnen. Von den Patienten, die mit eMBCT begannen, schlossen 78 % das Programm gemäß Protokoll ab, was höher ist als in einer früheren Studie, in der eMBCT bei Krebspatienten mit Fatigue untersucht wurde.²³ Da wir in der Gruppe, die das eMBCT-Programm abschloss, einen größeren positiven Effekt auf die Fatigue feststellten (Per-Protocol-Analyse), könnte eine gründliche Patientenaufklärung und -auswahl im Vorfeld die Wirkung maximieren.

Da eMBCT in den Niederlanden für Patienten mit somatischen Symptomen, wie z. B. schwere chronische Müdigkeit, erstattet wird, kann es problemlos in die klinische Versorgung von Patienten mit Sarkoidose integriert werden. Die Kostenerstattung kann jedoch von Land zu Land variieren. Wir haben uns für ein Online-MBCT-Programm entschieden, weil dieses Format den Aufwand für die Teilnahme der Patienten verringert, insbesondere für Patienten mit schwerer Müdigkeit, die ihr tägliches Leben erheblich beeinträchtigt. Bei diesem eMBCT-Programm mussten die Patienten nicht zu einem Psychologen reisen und konnten die Sitzungen in ihrem eigenen Tempo verfolgen. Da die Entfernungen online überbrückt werden, erleichtert dieses Programm zudem die Umsetzung, so dass Patienten im ganzen Land daran teilnehmen können. Das Programm kann jedoch auch persönlich angeboten werden, so dass die Behandlung auf die individuellen Wünsche der Patienten zugeschnitten werden kann, unabhängig von ihren digitalen Kenntnissen.

Zu den Stärken dieser Studie gehören die große multizentrische Stichprobe mit einer heterogenen Gruppe von Sarkoidosepatienten und die langfristige Nachbeobachtung. Diese Studie hatte auch einige Einschränkungen. Wir haben die Studie aufgrund von Kapazitätsproblemen, die durch die COVID-19-Pandemie verursacht wurden, vorzeitig abgebrochen und die Randomisierungsstrategie von 1:1 auf 3:2 geändert, da wir unmittelbar nach dem psychologischen Screening (d. h. vor Beginn der eMBCT) einen höheren Drop-out in der Interventionsgruppe festgestellt haben. Post-hoc-Analysen ergaben jedoch, dass diese Anpassung keinen Einfluss auf unsere Ergebnisse und Schlussfolgerungen hatte. Der Entwurf einer RCT zur Bewertung der Wirkung einer psychologisch basierten Intervention, wie in unserer Studie, ist mit einer gewissen Komplexität verbunden, z. B. der Frage, ob eine Scheingruppe eingesetzt werden soll oder nicht. Wir haben uns für eine Wartelistenkontrolle anstelle einer Scheinvergleichsgruppe entschieden. Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse zu den Auswirkungen achtsamkeitsbasierter Therapie bei Krebsüberlebenden ergab, dass es keine Unterschiede in den Ergebnissen gab, wenn man reguläre Kontrollgruppen mit einer Scheinvergleichsgruppe verglich.³⁵ Außerdem haben wir bei den Studienbesuchen in unserer Kontrollgruppe Müdigkeit, Angst, Depression und Gesundheitszustand besprochen, um beide Studiengruppen so gleich wie möglich zu behandeln. Diese Gespräche könnten in der Kontrollgruppe zu einem höheren Grad an Aktivierung für das Selbstmanagement geführt haben, was eine Unterschätzung der Unterschiede zwischen den Gruppen zu Lasten der eMBCT-Gruppe zur Folge hätte. Außerdem waren die Prüfungen nicht verblindet, obwohl wir nicht glauben, dass dies die Ergebnisse beeinflusst hat, da die Patienten vor den Studienbesuchen zu Hause Fragebögen ausfüllten. Schließlich war die Dauer der Behandlung je nach den Präferenzen der Patienten variabel, um der täglichen klinischen Praxis Rechnung zu tragen. Dennoch glauben wir, dass diese Änderungen unsere Ergebnisse und Schlussfolgerungen nicht beeinflusst haben. Zusammenfassend zeigte diese multizentrische RCT, dass die 12-wöchige eMBCT die mit Sarkoidose verbundene Müdigkeit verbesserte. Wir kommen zu dem Schluss, dass eMCBT eine wirksame Behandlung für Müdigkeit bei Patienten mit Sarkoidose ist und leicht in die tägliche Praxis integriert werden kann.

Forschung im Kontext Evidenz vor dieser Studie

Müdigkeit ist bei Patienten mit Sarkoidose weit verbreitet und wird von bis zu 90 % der Patienten angegeben. Müdigkeit steht in einem bidirektionalen Zusammenhang mit psychologischen Symptomen wie Angst, Depression und Stress. Die achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie hat sich als wirksame Behandlung zur Verbesserung der Müdigkeit bei anderen chronischen Erkrankungen erwiesen.

Wir haben PubMed mit den Begriffen "sarcoidosis", "psychological intervention", "mindfulness", "cognitive behavioral therapy" und "fatigue" nach Artikeln durchsucht, die bis zum 1. März 2022 veröffentlicht wurden. Es wurden keine sprachlichen Einschränkungen verwendet.

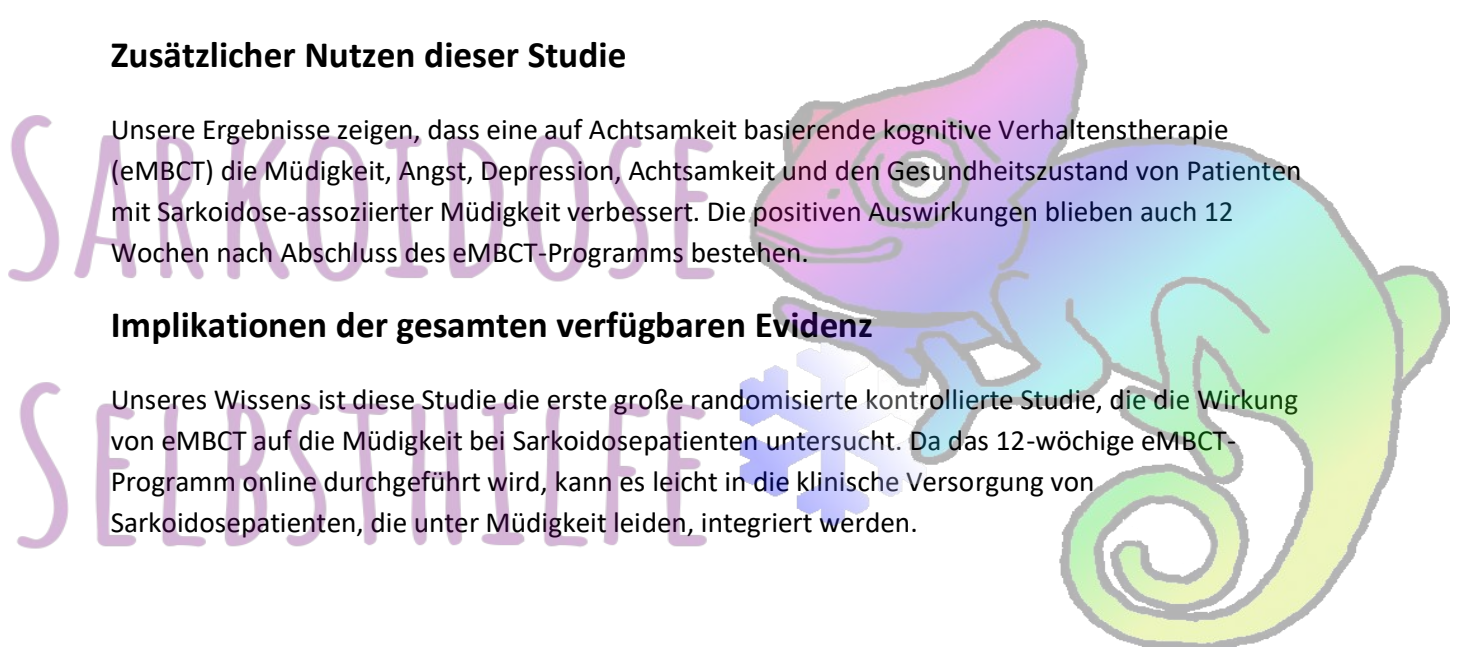
Die Verweislisten der Artikel wurden nach weiteren Manuskripten durchsucht. Bei dieser Suche wurden nur zwei kleine Pilotstudien von geringer Qualität gefunden. Eine Studie deutete darauf hin, dass eine 45-minütige Einzelsitzung eines Achtsamkeitstrainings die Müdigkeit bei Sarkoidose verbessern könnte, und eine Kohortenstudie mit 14 Patienten deutete darauf hin dass eine kognitive Verhaltenstherapie die Müdigkeit bei Patienten mit Sarkoidose verbessert.

Zusätzlicher Nutzen dieser Studie

Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine auf Achtsamkeit basierende kognitive Verhaltenstherapie (eMBCT) die Müdigkeit, Angst, Depression, Achtsamkeit und den Gesundheitszustand von Patienten mit Sarkoidose-assoziiertes Müdigkeit verbessert. Die positiven Auswirkungen blieben auch 12 Wochen nach Abschluss des eMBCT-Programms bestehen.

Implikationen der gesamten verfügbaren Evidenz

Unseres Wissens ist diese Studie die erste große randomisierte kontrollierte Studie, die die Wirkung von eMBCT auf die Müdigkeit bei Sarkoidosepatienten untersucht. Da das 12-wöchige eMBCT-Programm online durchgeführt wird, kann es leicht in die klinische Versorgung von Sarkoidosepatienten, die unter Müdigkeit leiden, integriert werden.



Online mindfulness-based cognitive therapy for fatigue in patients with sarcoidosis (TIRED): a randomised controlled trial

Vivienne Kahlmann*, Catharina C Moor*, Sanne J van Helmond, Rémy L M Mostard, Marije L van der Lee, Jan C Grutters, Marlies S Wijsenbeek†, Marcel Veltkamp†

Summary

Background Sarcoidosis-associated fatigue is highly prevalent and is often reported as the most burdensome symptom of sarcoidosis. Management of fatigue is challenging, and evidence-based therapies are lacking. In this TIRED trial, we aimed to assess the effects of a 12-week online mindfulness-based cognitive therapy (eMBCT) on fatigue.

Methods This study was a prospective, open-label, multicentre randomised controlled trial, conducted at three centres in the Netherlands. Eligible patients were 18 years or older, had stable sarcoidosis, and a score of more than 21 points on the Fatigue Assessment Scale (FAS). Patients were randomised into either the eMBCT or the control group. Participants completed patient-reported outcome measures at baseline, after intervention (T1), and 12 weeks after completion of eMBCT (T2). The primary outcome was the change in FAS score at T1 in the eMBCT group compared with the control group, assessed with the independent students' *t* test in all patients who started the study. Secondary outcomes included within-group difference in FAS score at T1 and T2, between-group difference in FAS score at T2, and changes in the Hospital Anxiety and Depression Scale, the Freiburg Mindfulness Inventory–Short Form, and the Kings Sarcoidosis Questionnaire. The study was registered at the Netherlands Trial Register, NL7816.

Findings Between June 5, 2019, and Oct 28, 2021, 99 patients were randomly assigned to the eMBCT (n=52) or the control (n=47) groups. Six patients withdrew consent after psychological screening before the start of eMBCT. Baseline FAS score was similar in both groups (34·57 [SD 6·07] for 46 patients in the eMBCT group and 35·51 [4·65] for 47 patients in the control group). Mean change in FAS score at T1 was –4·53 (SD 5·77; $p < 0·0001$) in the eMBCT group and –1·28 (3·80; $p = 0·026$) in the control group (between-group difference 3·26 [95% CI 1·18 to 5·33; $p = 0·0025$]). Furthermore, the eMBCT group had a significant improvement in anxiety (mean between-group difference 1·69, 95% CI 0·22–3·16; $p = 0·025$), depressive symptoms (1·52, 0·08–2·95; $p = 0·039$), mindfulness (3·1, 0·70–5·49; $p = 0·022$), and general health status (6·28, 2·51–10·06; $p = 0·002$) at T1, compared with the control group.

Interpretation 12 week eMBCT improves fatigue, anxiety, depression, mindfulness, and health status in patients with sarcoidosis-associated fatigue.

Funding Dutch Sarcoidosis Patient Association (Sarcoïdose.nl).

Copyright © 2022 Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Sarcoidosis is a multisystem, granulomatous disorder of unknown cause that can affect any organ and most commonly occurs in adults aged 40–60 years.¹ Fatigue is reported in up to 90% of patients with sarcoidosis and is often described as its most burdensome symptom.^{2,3} Fatigue negatively affects health-related quality of life and reduces social participation and work ability.^{4–6} The cause of sarcoidosis-associated fatigue is complex: physical, psychological, and behavioural factors could have a role in the onset and persistence of fatigue.⁷ Sarcoidosis-associated fatigue poorly correlates with disease severity, clinical parameters, and often persists even when there are no signs of active granulomatous inflammation.^{4,8} Although the substantial burden of fatigue is well known, studies investigating treatment options are scarce. The importance of investigating new

management strategies to improve quality of life in patients with sarcoidosis was highlighted by a multidisciplinary group of sarcoidosis experts.⁹

Prospective cohort studies and small randomised control trials (RCTs) have suggested short-term benefits from inpatient and outpatient pulmonary rehabilitation and physical training programmes on fatigue.^{10–13} Larger RCTs are needed to confirm and validate these findings. Some small RCTs showed that neurostimulants, such as methylphenidate and armodafinil, or steroids, such as dexamethasone, could have the potential to improve sarcoidosis-associated fatigue; however, generalisability of these results is limited by the small sample size.^{14–16}

Several studies have shown that psychological symptoms, such as anxiety, depression, cognitive impairment, and stress are strongly associated with fatigue.^{17–20} Two small pilot studies investigated the effect of psychological



Lancet Respir Med 2022

Published Online
November 22, 2022
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00387-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00387-3)

See Online/Comment/
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00448-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00448-9)

*Joint first authors

†Joint last authors

For the Dutch translation of the summary see Online for appendix 1

Center of Excellence for Interstitial Lung Diseases and Sarcoidosis, Department of Respiratory Medicine, Erasmus Medical Center-University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Netherlands (V Kahlmann MD, C C Moor MD, Prof M S Wijsenbeek MD); ILD Center of Excellence, Department of Pulmonology, St Antonius Hospital, Nieuwegein, Netherlands (S J van Helmond MSc, Prof J C Grutters MD, M Veltkamp MD); Department of Respiratory Medicine, Zuyderland Medical Center, Heerlen, Netherlands (R L M Mostard MD); Department of Respiratory Medicine, Maastricht University Medical Center (MUMC+), Maastricht, Netherlands (R L M Mostard); Scientific Research Department, Helen Dowling Institute, Bilthoven, Netherlands (Prof M L van der Lee PhD); Division of Heart and Lungs, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands (Prof J C Grutters, M Veltkamp); Department of Medical and Clinical Psychology, Center of Research on Psychology in Somatic diseases (CoRPS), Tilburg University, Tilburg, Netherlands (Prof M L van der Lee)

Correspondence to:
Prof Marlies S Wijsenbeek, Center
of Excellence for Interstitial Lung
Diseases and Sarcoidosis,
Department of Respiratory
Medicine, Erasmus Medical
Center-University Medical Center
Rotterdam, Rotterdam 3015,
Netherlands
m.wijsenbeek-lourens@
erasmusmc.nl

Research in context

Evidence before this study

Fatigue in patients with sarcoidosis is highly prevalent and reported in up to 90% of patients. Fatigue is associated with psychological symptoms, such as anxiety, depression, and stress in a bidirectional way. Mindfulness-based cognitive therapy has been found to be an effective treatment to improve fatigue in other chronic disorders.

We searched PubMed using the terms “sarcoidosis”, “psychological intervention”, “mindfulness”, “cognitive behavioral therapy”, and “fatigue” for articles published up to March 1, 2022. No language restrictions were used. References lists of articles were screened for additional manuscripts. This search retrieved only two low-quality, small pilot studies. One study suggested that a 45-min single session of mindfulness-based training could improve fatigue in sarcoidosis, and one cohort study in 14 patients indicated

interventions on fatigue and psychological wellbeing in patients with sarcoidosis.^{21,22} A single session of 45-min mindfulness training improved physical and psychological symptoms, including fatigue, in 26 participants.²² Another small pilot study in 14 patients showed that a 6-week group cognitive behavioural therapy improved fatigue after a 1-year follow-up.²¹

An online mindfulness-based cognitive therapy (eMBCT) has previously been developed for the treatment of fatigue in patients with cancer. This eMBCT program aims to change maladaptive automatic cognitive reactions and behaviour towards stressors in patients, including the fatigue itself. An RCT showed that eMBCT improved fatigue in patients with cancer compared with active controls.²³ Subsequently, the eMBCT program has been adapted for patients with chronic diseases in general.

In this Trial of a Web-based Psychological Intervention to Reduce Stress and Fatigue in Patients with Sarcoidosis (TIRED), we aimed to investigate whether a 12-week eMBCT program reduces fatigue in patients with sarcoidosis. Our secondary aims were to assess the effects of eMBCT on psychological symptoms and health status, and its long-term effects.

Methods

Study design and participants

This study was a non-blinded, multicentre, RCT conducted in three hospitals in the Netherlands. Eligible patients were adults (>18 years) diagnosed with sarcoidosis according to the American Thoracic Society, European Respiratory Society, and the World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders criteria guidelines,^{24,25} who had fatigue, unchanged sarcoidosis-related therapy during the past 8 weeks before inclusion and stable disease according to the treating physician. Fatigue was defined as a score of more than 21 points on the Fatigue Assessment Scale (FAS).²⁶ Patients were

that cognitive behavioural therapy improves fatigue in patients with sarcoidosis.

Added value of this study

Our results show that online mindfulness-based cognitive behavioural therapy (eMBCT) improves fatigue, anxiety, depression, mindfulness, and health status in patients with sarcoidosis-associated fatigue. The beneficial effects persisted during follow-up 12 weeks after completion of the eMBCT program.

Implications of all the available evidence

To our knowledge, this study is the first large randomised controlled trial investigating the effect of eMBCT on fatigue in patients with sarcoidosis. As the 12-week eMBCT program is online, it can easily be implemented in clinical care for patients with sarcoidosis who suffer from fatigue.

excluded if they had no access to the internet, were unable to read or write in Dutch, were currently under treatment of a psychiatrist or psychologist, or were participating in a physical rehabilitation programme. All patients with sarcoidosis who presented with symptoms of fatigue were invited to participate in this trial by their treating physician. All patients provided written informed consent to participate in this trial. Approval was obtained from the medical ethics committee of the Erasmus Medical Center and local ethics committees.

Randomisation and masking

In this open-label trial, patients were randomised with the permuted block technique using an online allocation program in a 1:1 ratio to receive eMBCT (intervention group) or standard care (control group). Randomisation was stratified by centre and use of anti-inflammatory medication. Patients in the control group were placed on a waiting list and could start the eMBCT treatment after completion of the study.

Patients randomised into the intervention group were referred for eMBCT to the Helen Dowling Institute, a mental health-care institution specialised in the psychological treatment of fatigue in cancer and chronic diseases. Before the start of the eMBCT, patients had a phone interview with a psychologist at the Helen Dowling Institute to discuss eMBCT in more detail and to define treatment goals. After this interview, patients could then decide if they were willing to start with the eMBCT. In practice, however, it turned out that this led to higher dropout in the intervention group compared with the control group. After the inclusion of 44 patients, we started referring all patients for the intake interview with the psychologist before randomisation. Furthermore, we decided to change the randomisation strategy to a 3:2 ratio for receiving eMBCT or standard care. The randomisation module was converted after inclusion of the 56th patient.

Procedures

eMBCT is a comprehensive program, which consists of eight sessions during approximately 12 weeks (appendix 2 pp 2–5). Patients had access to a secured online platform on which they received written information about a specific theme each week and kept a diary during the week to reflect on general wellbeing, stress, and fatigue. Furthermore, they could practice series of mindfulness exercises. Patients were asked to practice mindfulness for approximately 30 min each day, at least 6 days per week, and documented their experiences with this routine in their personal log. For example, patients could write down when they felt tired, what their thoughts and feelings were at that moment, and how they reacted. For the mindfulness exercises patients had audio files to guide them. The exercises comprised topics, such as relaxation, eating with awareness, moving with awareness, 3-min breathing exercises, or meditation. Apart from the intake interview, communication was mostly asynchronous: the therapist read the experiences in the logs and wrote feedback once a week. A psychologist gave personalised feedback to the experiences patients described; this feedback could be emphatic utterances probing self-reflection, informing, psycho-education, task prompting, paraphrasing, task reinforcement, providing group context, and alliance bolstering.²⁷ The eMBCT program was considered completed as per protocol if at least six of eight sessions were followed within 6 months.

Both study groups had hospital visits at baseline (T0), after completion of the eMBCT program (eMBCT group) or at 12 weeks (control group; T1), and 12 weeks later (T2). For the eMBCT group the timing of T1 could vary as the eMBCT was completed at patients' own pace with a guidance of 12 weeks. Patients were asked to complete online patient-reported outcomes measures at all-time points before the hospital visit.

Outcomes

The primary outcome of this study was the between-group difference in change of the FAS at T1. If patients did not complete baseline questionnaires, FAS data at screening were used. The FAS is a validated self-reporting questionnaire to measure fatigue in patients with sarcoidosis.²⁶ The FAS consists of ten questions: five questions about mental fatigue and five about physical fatigue. Questions are answered on a 5-point Likert scale; scores range from 10–50 with high scores indicating worse fatigue. A score of more than 21 indicates fatigue and more than 34 indicates severe fatigue. The minimal clinically important difference is 4·0 points or a 10% difference.^{28,29}

Secondary endpoints included within-group difference in FAS score at T1 and T2; between-group difference in change in FAS score at T2; within and between-group difference in scores of the Kings Sarcoidosis Questionnaire, the Hospital Anxiety and Depression Scale, and the Freiburg Mindfulness Inventory–Short

Form at T1 and T2. The Kings Sarcoidosis Questionnaire is a validated questionnaire to assess health status in patients with sarcoidosis. It comprises 29 items in five subdomains (ie, general health status, lungs, eyes, skin, and medication). Scores of all subdomains range from 0–100; a high score represents a better health status than a low score. The minimal clinically important difference for the Kings Sarcoidosis Questionnaire general health status is 8 points.³⁰ The Hospital Anxiety and Depression Scale is a self-reporting questionnaire to assess anxiety and depressive symptoms. Scores range from 0–21, with the cut-off point for either anxiety or depressive symptoms being 8 points. The minimal clinically important difference for sarcoidosis is unknown; in patients with chronic obstructive pulmonary disease the minimal clinically important difference is 1·6 for both anxiety and depressive symptoms.³¹ The Freiburg Mindfulness Inventory–Short Form was developed to measure a patient's perceived mindfulness during the past 7 days. This questionnaire consists of 14 questions answered on a 4-point Likert scale. Scores range between 14 and 56; high scores indicate a greater mindfulness level than a low score.³² The Dutch translation was validated in populations who are medically ill: patients with cardiovascular disease and severely fatigued survivors of cancer.³³

Furthermore, visual analogue scales were compared at T0, T1, and T2 and patient satisfaction with eMBCT was assessed, which will be reported elsewhere. Hair samples were collected to measure hair cortisol levels at T0 and T1. Blood samples were collected for exploratory analysis of potential biomarkers including angiotensin-converting enzyme and serum soluble interleukin-2 receptor at T0 and T1. The outcomes of the hair cortisol measurement and explorative analyses of blood samples are not yet available and will be analysed and published separately. Correlation between fatigue, serum soluble interleukin-2 receptor, and hair cortisol will also be analysed later and reported elsewhere.

Statistical analysis

We calculated that with a sample size of 112 patients the study would have 80% power to detect a clinically significant difference of 4 points in the FAS score between the intervention and control group. Sample size calculation was based on observational data from Strookappe and colleagues,¹¹ who found a SD of change in the FAS score of 7·5 points after a 3-month physical rehabilitation programme.

Between-group differences in change in patient-reported outcomes measures at T1 and T2 were tested with the Independent Students' *t* tests in all patients assigned to the control group and all patients who started eMBCT. We additionally performed complete case analyses, as we were only able to calculate within and between-group differences if data were available at baseline and T1. For the primary endpoint, we also

See Online for appendix 2

performed post-hoc analyses to adjust for potential confounding factors. An analysis of covariance (ANCOVA) was performed on the change from baseline in FAS, with medication use, centre, treatment, and randomisation period as factors, and baseline FAS as covariate. Interactions between treatment and centre and between randomisation period and treatment were also investigated. Non-significant interactions were removed from the final analysis. From this model the least-squares means were derived and used to evaluate the difference between both groups. To evaluate a potential effect of missing data, we performed post-hoc sensitivity analyses in which we imputed a conservative mean change of 0 for all patients with missing data at T1. Within-group differences in patient-reported outcome measure scores over time were analysed with paired *t* tests. The effect size was calculated with the Cohen's *d* test. Effect sizes are classified as small ($d=0.2-0.49$), medium ($0.5-0.79$), or large (≥ 0.8). The proportion of patients with clinically relevant improvement in their FAS score at T1 was compared between groups with χ^2 tests. Finally, a relative risk for clinically relevant improvement was calculated.

Data are described as mean (SD) or median (IQR), if non-normally distributed. We also performed the primary analysis in the per-protocol population (as a post-hoc analysis) of patients who completed at least six of eight sessions within 6 months (eMBCT group) or who didn't change treatment (control group). $p < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS (version 21) and SAS (version 9.4).

Role of the funding source

We conceived the idea for the study together with the funder (the Sarcoidosis Patient Association). The funder of the study had no role in the study design, data collection, analysis, interpretation of the data, writing the report, or decision to submit the paper for publication. This study was registered at the Netherlands Trial Register (NL7816).

Results

Between June 5, 2019, and Oct 28, 2021, 214 patients were assessed for eligibility (figure 1). Data analysis was performed after the inclusion of 99 patients because capacity problems of the Helen Dowling Institute, due to the COVID-19 pandemic, resulted in a temporary halt to patient intake. As this analysis showed a positive result, we decided to stop further study inclusion. 39 (18%) patients did not meet inclusion criteria and 76 (36%) of 214 patients declined to participate. 52 (53%) of 99 patients were assigned to the eMBCT group and 47 (47%) patients were assigned to the control group. In the eMBCT group, six (12%) patients withdrew consent after psychological screening before the start of eMBCT and were excluded from the all analysis.

Mean age was 50.40 years (SD 11.03), 55 (59%) of 93 patients were female, and 29 (31%) of 93 were currently using immunosuppressive treatment (table 1). Mean FAS score was 35.04 (SD 5.39) and 48 (52%) of 93 patients had severe fatigue. In patients who completed the eMBCT, median duration of the program was 14.57 weeks (IQR 8.71). No study-related adverse events were reported.

Baseline FAS score was similar in both groups (35.51 [SD 4.65] for the control group and 34.57 [6.07] for the eMBCT group). Patients in the eMBCT group had lower FAS scores at T1 than the control group: between-group difference in change was 3.26 points (95% CI 1.18 to 5.33; $p=0.0025$). In the intervention group, there was a clinically and statistically significant improvement in FAS score from T0 to T1; mean change was -4.53 (SD 5.77; $p < 0.0001$). The effect size was medium ($d=0.79$). In the control group, the mean change in FAS score was -1.28 (3.80; $p=0.026$), which was not clinically meaningful (figure 2). In the post-hoc ANCOVA, we found no effect of treatment, centre, medication, and randomisation period on outcomes (appendix 2 p 6). Baseline FAS and intervention group were the only significant factors in the model. In the full model without non-significant interactions, the difference in change from baseline to T1 in least-squares means between both groups was 3.62 (95% CI 1.61 to 5.64; $p=0.0006$). In the intervention group, mean change in FAS score was -4.47 points (95% CI -6.32 to -2.63 ; $p=0.037$); in the control group, FAS score did not significantly change (-0.85 points; 95% CI -2.67 to 0.98 ; $p=0.690$). Post-hoc sensitivity analyses with missing data at T1 imputed with a conservative mean change of 0 ($n=9$) did not significantly

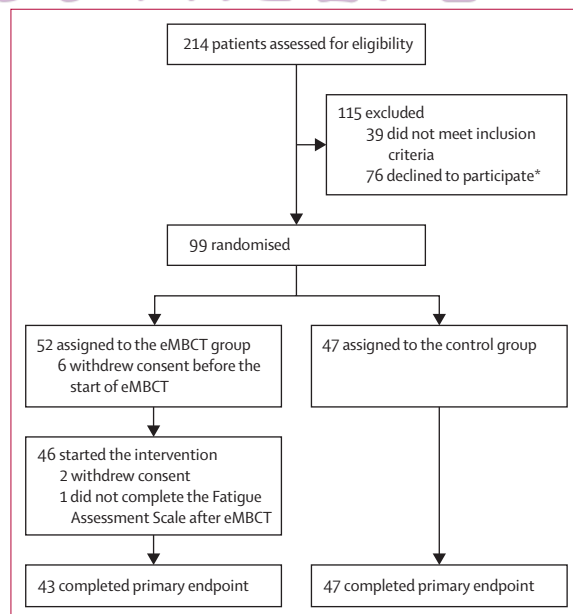


Figure 1: Trial profile

eMBCT=online mindfulness-based cognitive behavioural therapy. FAS=fatigue assessment scale. *Different reasons included logistical reasons, not fatigued according to patient's own judgement, and programme not attractive.

	eMBCT (n=46)	Control (n=47)
Sex		
Male	21 (46%)	17 (36%)
Female	25 (54%)	30 (64%)
Age, years	50.43 (10.30)	50.36 (11.82)
Self-reported ethnicity		
White	41 (89%)	44 (94%)
Black	0	1 (2%)
Surinamese Hindi	1 (2%)	2 (4%)
Other	4 (9%)	0
Smoking status		
Current	2 (4%)	3 (6%)
Former	20 (44%)	12 (26%)
Never	24 (52%)	32 (68%)
Disease duration		
<2 years	11 (24%)	16 (34%)
2–5 years	14 (30%)	15 (32%)
>5 years	21 (46%)	16 (34%)
Immunosuppressive medication		
Yes	15 (33%)	14 (30%)
No	31 (67%)	33 (70%)
Pulmonary function tests		
Forced vital capacity
Data available	n=23	n=27
% predicted	96.74 (13.38)	98.70 (10.99)
Diffusion capacity of the lung for carbon monoxide
Data available	n=21	n=22
% predicted	84.10 (14.83)	79.14 (11.21)
Serum biomarkers		
Soluble interleukin 2 receptor
Data available	n=37	n=44
Reference value	3322 (2033)	2965 (1225)
<2500 pg/mL		
Angiotensin converting enzyme
Data available	n=31	n=41
Reference value 12–82 U/L	52.46 (24.91)	48.98 (19.73)

(Table 1 continues in next column)

	eMBCT (n=46)	Control (n=47)
(Continued from previous column)		
Organ involvement*		
Lymph nodes	42 (91%)	39 (83%)
Lungs	31 (67%)	33 (70%)
Eyes	9 (20%)	1 (2%)
Skin	2 (4%)	7 (15%)
Heart	4 (9%)	1 (2%)
Liver	1 (2%)	5 (11%)
Spleen	0	4 (9%)
Muscles, bones, and joints	5 (11%)	4 (9%)
CNS	1 (2%)	0
Gastrointestinal	0	1 (2%)
Renal	2 (4%)	1 (2%)
Fatigue Assessment Scale score	34.57 (6.07)	35.51 (4.65)
Severe fatigue (>34 points)	24 (52%)	24 (51%)
Hospital Anxiety and Depression Scale		
Data available	n=37	n=47
Anxiety	7.54 (4.2)	8.28 (3.94)
Depression	7.57 (4.8)	7.98 (3.9)
Freiburg Mindfulness Inventory-Short Form		
Data available	n=37	n=47
Score	35.67 (7.66)	35.64 (7.34)
King Sarcoidosis Questionnaire general health		
Data available	n=37	n=47
Score	49.73 (11.19)	47.79 (9.4)

Data are presented as n (%) or mean (SD). eMBCT=online mindfulness-based cognitive therapy. *Organ involvement according to the treating physician.

Table 1: Baseline characteristics

differ from the complete case analyses, the least squares mean difference between both groups was 2.59 points (95% CI 0.69 to 4.49; $p=0.008$; appendix 2 p 8). The improvement in FAS score in the eMBCT group seemed to persist during long-term follow-up: mean change was -3.95 (SD 6.40; $p=0.0003$) between T0 and T2. In the control group, FAS scores improved between baseline and T2, mean change was -1.93 (3.01; $p<0.0001$), which was not clinically meaningful. The between-group difference in change of FAS score between T0 and T2 was 2.02 points (95% CI -0.16 to 4.20; $p=0.068$; figure 2).

In the eMBCT group, more patients had a clinically relevant improvement in fatigue score at T1 compared with the control group (26 [60%] of 43 vs 12 [26%] of 47; $p=0.0008$; figure 3). Patients in the eMBCT group were

more likely to have clinically relevant improvement in fatigue when compared with the control group (relative risk [RR] 2.37; 95% CI 1.37–4.08). The improvement of fatigue score in the eMBCT group persisted during follow-up (20 [48%] of 42 vs 11 [25%] of 44; $p=0.029$).

At baseline, 84 patients completed the Hospital Anxiety and Depression Scale; prevalence of anxiety was 52% (mean score 7.95 [SD 4.05]), and depressive symptoms was 51% (mean score 7.80 [SD 4.3]). Patients in the eMBCT group had significantly more improvement in anxiety (between-group difference 1.69; 95% CI 0.22 to 3.16; $p=0.025$) and depressive symptoms (1.52; 0.08 to 2.95; $p=0.039$) compared with the control group, which persisted during follow-up. In the control group, anxiety and depressive symptoms remained unchanged (table 2). In the intervention group, a significant improvement in health status and mindfulness score was found compared with the control group (Kings Sarcoidosis Questionnaire between-group difference 6.28; 2.51 to 10.06; $p=0.002$ and Freiburg Mindfulness Inventory–Short Form 3.10; 0.70 to 5.49; $p=0.022$). At T2, Kings Sarcoidosis Questionnaire and Freiburg Mindfulness Inventory–Short Form scores were higher than at T1.

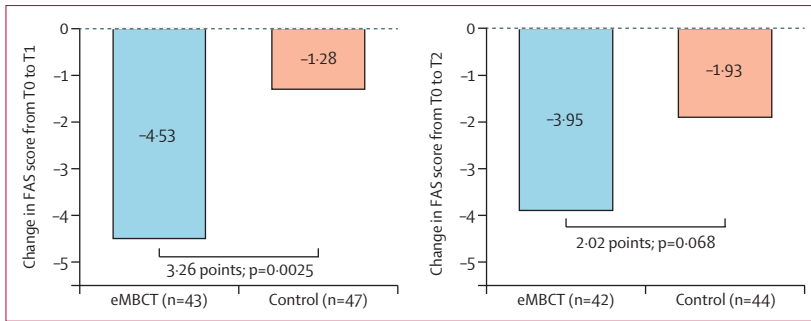


Figure 2: Mean change in FAS scores
 (A) Mean change in FAS score from T0–T1. (B) Mean change in FAS scores from T0–T2. As within-group differences in the eMBCT and control group were rounded, they do not exactly match between-group differences. eMBCT=online mindfulness-based cognitive therapy. FAS=fatigue assessment scale. T0=before starting eMBCT or after randomisation for controls. T1=after completion of the eMBCT program (eMBCT group) or at 12 weeks (control group). T2=12 weeks after completion of eMBCT and 12 weeks after T1 for the control group.

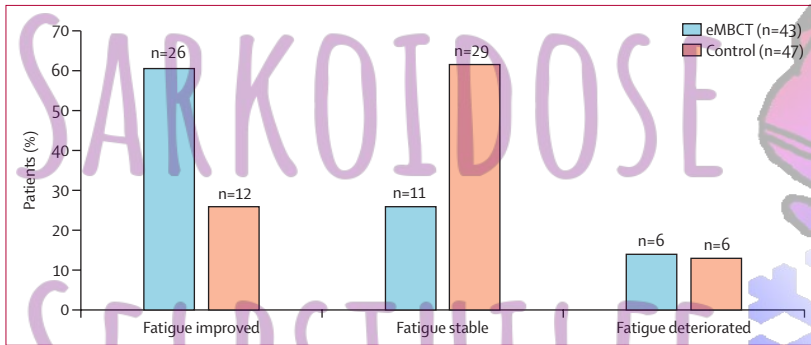


Figure 3: Proportion of patients in each group with improved, stable, or deteriorated FAS score at T1

	eMBCT group		Control group		Between-group difference (95% CI); p value
	Patients	Mean change from baseline (SD); p value	Patients	Mean change from baseline (SD); p value	
Hospital Anxiety and Depression Scale—anxiety					
T1	n=35	-1.94 (3.70); p=0.004	n=47	-0.26 (2.63); p=0.508	1.69 (0.22–3.16); p=0.025
T2	n=34	-2.03 (3.61); p=0.002	n=44	0.36 (2.73); p=0.382	2.39 (0.97–3.82); p=0.001
Hospital Anxiety and Depression Scale—depression					
T1	n=35	-2.2 (3.69); p=0.001	n=47	-0.68 (2.86); p=0.109	1.52 (0.08–2.95); p=0.039
T2	n=34	-2.35 (3.69); p=0.0007	n=44	-0.16 (2.83); p=0.711	2.19 (0.72–3.66); p=0.004
Freiburg Mindfulness Inventory-Short Form					
T1	n=35	3.54 (7.06); p=0.005	n=47	0.45 (3.7); p=0.412	3.10 (0.70–5.49); p=0.022
T2	n=34	4.56 (6.80); p=0.0004	n=43	-0.72 (5.09); p=0.358	5.28 (2.58–7.98); p=0.0002
King Sarcoidosis Questionnaire general health					
T1	n=36	7.16 (9.78); p=0.0001	n=47	0.88 (6.50); p=0.358	6.28 (2.51–10.06); p=0.002
T2	n=34	8.11 (9.90); p<0.0001	n=44	2.14 (6.95); p=0.047	5.97 (2.17–9.77); p=0.002

As within-group differences were rounded, they do not exactly match between-group differences. eMBCT=online mindfulness-based cognitive therapy. T1=after completion of the eMBCT program (eMBCT group) or at 12 weeks (control group). T2=12 weeks after completion of eMBCT and 12 weeks after T1 for the control group.

Table 2: Secondary endpoints

group, 45 (96%) of 47 patients were included in the per-protocol analysis (two patients were excluded due to change in treatment with methylphenidate). In the per-protocol analysis, patients in the eMBCT group had a larger improvement in fatigue scores at T1 compared with the control group (between-group difference in change was 3.88 points; 95% CI 1.56 to 6.20; $p<0.001$), which exceeded the minimal clinically important difference of more than 10% difference. In the eMCBT group, there was a significant and clinically relevant improvement in FAS scores at T1 (mean change -5.17 [SD 5.97; $p<0.001$]). In the control group, the mean change in FAS score was -1.29 (SD 3.79; $p=0.028$), which was not clinically meaningful. The between-group difference in change in FAS scores at T2 was 2.40 points (95% CI -0.05 to 4.84; $p=0.055$), favouring the eMBCT group (mean change 4.32 [SD 6.52; $p<0.001$]).

Discussion

To our knowledge, this study is the first RCT investigating the effect of eMBCT on sarcoidosis-associated fatigue. A 12-week eMBCT program improved fatigue in patients with sarcoidosis. Moreover, anxiety, depression, mindfulness, and health status improved after eMBCT. Beneficial effects within the intervention group persisted 12 weeks after completion of the eMBCT program.

Until now, data on the effects of psychological interventions on fatigue in sarcoidosis have been scarce.^{21,22} In our study, the mean improvement in FAS score in the eMBCT group was clinically relevant and persisted over time. Between-group differences were statistically significant, and the proportion of patients with improved fatigue was higher in the eMBCT group (60%) versus the control group (26%). These results are in concordance with the effect of eMBCT seen in patients with other chronic disorders.^{23,24} The marginal non-clinically relevant increase in FAS score seen in the control group could be due to the extra attention paid to fatigue during study visits and completing questionnaires at home. We speculate that, even in the control group, this attention could have led to increased insights into fatigue and better self-management.

Previous studies on physical activity-based modalities in patients with sarcoidosis showed a positive effect on fatigue directly after the intervention.^{10–13} Nevertheless, physical-based modalities might not be feasible in all patients with sarcoidosis, as illustrated by previous studies, highlighting the need for more personalised tailored treatment options. The best treatment option for fatigue could depend on the underlying determinants of fatigue. Patients suffering from physical fatigue might benefit most from physical-based modalities, whereas patients with mental fatigue might benefit more from psychological interventions, and in other patients a combined treatment might be the best treatment option. To provide better individually targeted treatment in the near future, research is needed to investigate the factors

In the eMBCT group, 36 (78%) of 46 patients attended at least six of the eight sessions within 6 months and were included in the per-protocol analysis. In the control

that predict treatment success, both for psychological and physical activity-based interventions.

Psychological symptoms, such as anxiety, depression, or stress have been reported in up to 30–60% of patients with sarcoidosis,⁷ which is in line with the 50% of patients in our study with anxiety and depressive symptoms. This proportion indicates the need for structural screening and better management of these burdensome symptoms. Our study showed a statistically and clinically meaningful improvement in anxiety and depression scores in the eMBCT group. However, notably we extrapolated the minimal clinically important difference from chronic obstructive pulmonary disease, as it has not yet been established for sarcoidosis. Whether eMBCT is also effective in patients with sarcoidosis without fatigue, who experience symptoms of stress, anxiety, and depression, seems plausible, but remains to be elucidated. Moreover, as cognitive dysfunction and physical inactivity are also frequently reported problems in sarcoidosis, measuring the effects of mindfulness-based therapies on cognitive functioning and physical activity in future studies, could further expand our knowledge of the cause of sarcoidosis-associated fatigue.¹⁷

Notably, patients reported an improvement in health status, as measured by the Kings Sarcoidosis Questionnaire directly after the eMBCT program, and these beneficial effects further improved during long-term follow-up. To our knowledge, this RCT is the first intervention study in sarcoidosis showing an improvement in health status measured by the Kings Sarcoidosis Questionnaire after treatment. This result shows that the Kings Sarcoidosis Questionnaire is a responsive measure in patients with sarcoidosis, and its use in future studies to assess the effects of pharmacological and non-pharmacological interventions on health status is promising.

In our study, 36% of the approached patients declined to participate at screening, and another six patients in the eMBCT group declined to participate after the psychological intake visit. The main reasons for decline were that patients thought the program was too time consuming or did not appreciate its content. For some patients, negative associations and preconceptions with mindfulness also played a role in the decision to decline eMBCT. Of the patients who started eMBCT, 78% completed the program per protocol, which is higher than a previous trial investigating eMBCT in patients with cancer and fatigue.²³ Since we found a larger positive effect on fatigue in the group that completed the eMBCT program (per-protocol analysis), thorough patient education and selection beforehand could maximise effects.

As eMBCT is reimbursed in the Netherlands for patients suffering from a somatic symptom disorder, such as severe chronic fatigue, it can be easily implemented in clinical care for patients with sarcoidosis. However, reimbursement can vary per country. We chose an online MBCT program because this format lowered

the burden for patients to participate, especially for patients with severe fatigue that considerably affects their daily lives. In this eMBCT program, patients did not have to travel to see a psychologist and could follow the sessions at their own pace. Moreover, as distances are bridged online, this program will facilitate implementation, allowing patients throughout the country to participate. Nevertheless, the program can also be offered face-to-face, so treatment could be personalised to individual patient wishes, irrespective of digital literacy.

Strengths of this study include the large multicentre study sample with a heterogeneous group of patients with sarcoidosis and the long-term follow-up. This study also had some limitations. We prematurely stopped the study due to capacity problems caused by the COVID-19 pandemic and changed the randomisation strategy from 1:1 to 3:2 as we noticed a higher drop out in the intervention group directly after psychological screening (ie, before the start of the eMBCT). Nevertheless, post-hoc analyses suggested that this adjustment did not influence our results and conclusions. Designing an RCT to assess the effect of a psychological-based intervention, like our study, has inherent complexities, such as whether to use a sham group or not. We opted for a waiting list control instead of a sham comparator group. A systematic review and meta-analysis on the effects of mindfulness-based therapy in survivors of cancer indicated that there were no differences in outcomes when comparing regular control groups with a sham comparator group.³⁵ Moreover, we did discuss fatigue, anxiety, depression, and health status in our control group during study visits, to treat both study groups as equal as possible. These discussions might have led to a higher degree of activation for self-management in the control group, causing an underestimation of between-group differences at the expense of the eMBCT group. Also, the investigators were not blinded, although we do not think this fact influenced outcomes as patients filled-out questionnaires at home before the study visits. Finally, to reflect daily clinical practice, the duration of the treatment was variable depending on patients' preferences. Nevertheless, we do believe these changes have not affected our results and conclusions. In summary, this multicentre RCT showed that 12-week eMBCT improved sarcoidosis-associated fatigue. We conclude that eMBCT is an effective treatment for fatigue in patients with sarcoidosis and can be easily integrated into daily practice.

Contributors

CCM, S_JvH, M_LvDL, JCG, MSW, and MV contributed to the study concept and design. CCM, VK, and S_JvH were responsible for data collection. VK and CCM verified, analysed, and interpreted the data. VK and CCM drafted the article. S_JvH, RLMM, M_LvDL, JCG, MSW, and MV critically read and revised the manuscript for important intellectual content. VK, CCM, MSW, and MV were responsible for the decision to submit the manuscript. All authors gave final approval for the manuscript.

Declaration of interests

M_LvDL works at the Helen Dowling Institute but has no financial interest. All other authors declare no competing interests.

Data sharing statement

The study protocol and metadata will be available upon reasonable request to the corresponding author.

Acknowledgments

We thank the Dutch Sarcoidosis Patients Association (sarcoidose.nl) for funding this trial with an unrestricted grant. We would like to thank all the patients for participating in this trial. Furthermore, we would like to thank Rosalie van Woezik, research assistant at the Helen Dowling Institute, for her contribution to the appendix 2.

References

- Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, Ryu JH, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology of sarcoidosis 1946–2013: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2016; **91**: 183–88.
- Voortman M, Hendriks CMR, Elfferich MDP, et al. The burden of sarcoidosis symptoms from a patient perspective. *Lung* 2019; **197**: 155–61.
- Moor CC, van Manen MJG, van Hagen PM, et al. Needs, perceptions, and education in sarcoidosis: a live interactive survey of patients and partners. *Lung* 2018; **196**: 569–75.
- Michielsen HJ, Drent M, Peros-Golubic T, et al. Fatigue is associated with quality of life in sarcoidosis patients. *Chest* 2006; **130**: 989–94.
- Michielsen HJ, Peros-Golubic T, Drent M, et al. Relationship between symptoms and quality of life in a sarcoidosis population. *Respiration* 2007; **74**: 401–05.
- Hendriks CMR, Saketkoo LA, Elfferich MDP, De Vries J, Wijnen PAHM, Drent M. Sarcoidosis and work participation: the need to develop a disease-specific core set for assessment of work ability. *Lung* 2019; **197**: 407–13.
- Kahlmann V, Patel DC, Marts LT, Wijsenbeek MS. Non-organ-specific manifestations. In: Bonella F, Culver DA, Israël-Biet D, eds. *Sarcoidosis* (European Respiratory Society Monograph). Sheffield: European Respiratory Society, 2022: 206–22.
- De Vries J, Rothkrantz-Kos S, van Dieijen-Visser MP, Drent M. The relationship between fatigue and clinical parameters in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; **21**: 127–36.
- Saketkoo LA, Russell AM, Jensen K, et al. Health-related quality of life (HRQoL) in sarcoidosis: diagnosis, management, and health outcomes. *Diagnostics (Basel)* 2021; **11**: 1089.
- Marcellis R, Van der Veeke M, Mesters I, et al. Does physical training reduce fatigue in sarcoidosis? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015; **32**: 53–62.
- Strookappe B, Swigris J, De Vries J, Elfferich M, Knevel T, Drent M. Benefits of physical training in sarcoidosis. *Lung* 2015; **193**: 701–08.
- Kullberg S, Rivera NV, Eriksson MJ, Grunewald J, Eklund A. High-intensity resistance training in newly diagnosed sarcoidosis—an exploratory study of effects on lung function, muscle strength, fatigue, dyspnea, health-related quality of life and lung immune cells. *Eur Clin Respir J* 2020; **7**: 1730137.
- Wallaert B, Kyheng M, Labreuche J, et al. Long-term effects of pulmonary rehabilitation on daily life physical activity of patients with stage IV sarcoidosis: a randomized controlled trial. *Respir Med Res* 2020; **77**: 1–7.
- Lower EE, Harman S, Baughman RP. Double-blind, randomized trial of dexamethasone hydrochloride for the treatment of sarcoidosis-associated fatigue. *Chest* 2008; **133**: 1189–95.
- Lower EE, Malhotra A, Surdulescu V, et al. Armodafinil for sarcoidosis-associated fatigue: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2013; **45**: 159–69.
- Vis R, van de Garde EMW, Meek B, et al. Randomised, placebo-controlled trial of dexamethasone for quality of life in pulmonary sarcoidosis. *Respir Med* 2020; **165**: 105936.
- Hendriks C, Drent M, De Kleijn W, et al. Everyday cognitive failure and depressive symptoms predict fatigue in sarcoidosis: a prospective follow-up study. *Respir Med* 2018; **138S**: S24–30.
- Bloem AEM, Mostard RLM, Stoot N, et al. Severe fatigue is highly prevalent in patients with IPF or sarcoidosis. *J Clin Med* 2020; **9**: 1178.
- van Manen MJG, Wester VL, van Rossum EFC, et al. Scalp hair cortisol and testosterone levels in patients with sarcoidosis. *PLoS One* 2019; **14**: e0215763.
- Korenromp IHE, Heijnen CJ, Vogels OJM, et al. Characterization of chronic fatigue in patients with sarcoidosis in clinical remission. *Chest* 2011; **140**: 441–47.
- Hubáčková LŽM, Zapletalová J. Fatigue management in patients with sarcoidosis using group CBT. *Cognitive Remediation Journal* 2020; **9**: 20–27.
- Saketkoo LA, Karpinski A, Young J, et al. Feasibility, utility, and symptom impact of modified mindfulness training in sarcoidosis. *ERJ Open Res* 2018; **4**: 00085–2017.
- Bruggeman-Everts FZ, Wolvers MDJ, van de Schoot R, Vollenbroek-Hutten MMR, Van der Lee ML. Effectiveness of two web-based interventions for chronic cancer-related fatigue compared to an active control condition: results of the “Fitter na kanker” randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2017; **19**: e336.
- Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society, European Respiratory Society, World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur Respir J* 1999; **14**: 735–37.
- Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **201**: e26–51.
- De Vries J, Michielsen H, Van Heck GL, Drent M. Measuring fatigue in sarcoidosis: the Fatigue Assessment Scale (FAS). *Br J Health Psychol* 2004; **9**: 279–91.
- Maas A, Schellekens MPJ, van Woezik RAM, et al. Therapist behaviours in a web-based mindfulness-based cognitive therapy (eMBCT) for chronic cancer-related fatigue—analyses of e-mail correspondence. *Internet Interv* 2020; **22**: 100355.
- de Kleijn WP, De Vries J, Wijnen PA, et al. Minimal (clinically) important differences for the Fatigue Assessment Scale in sarcoidosis. *Respir Med* 2011; **105**: 1388–95.
- Drent M, Lower EE, De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur Respir J* 2012; **40**: 255–63.
- Baughman RP, Judson MA, Beaumont JL, 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**: 477–85.
- Smid DE, Franssen FM, Houben-Wilke S, et al. Responsiveness and MCID estimates for CAT, CCQ, and HADS in patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation: a prospective analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2017; **18**: 53–58.
- Walach H, Buchheld N, Buttenmuller V, Kleinknecht N, Schmidt S. Measuring mindfulness—the Freiburg Mindfulness Inventory (FMI). *Pers Individ Dif* 2006; **40**: 1543–55.
- Bruggeman-Everts FZ, Van der Lee ML, Van’t Hooft EFM, et al. Validation of the Dutch Freiburg Mindfulness Inventory in patients with medical illness. *Sage Open* 2017; **7**.
- Menting J, Tack CJ, van Bon AC, et al. Web-based cognitive behavioural therapy blended with face-to-face sessions for chronic fatigue in type 1 diabetes: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; **5**: 448–56.
- Johns SA, Tarver WL, Secinti E, et al. Effects of mindfulness-based interventions on fatigue in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; **160**: 103290.