

Sarkoidose aus immunologischer Sicht – evidenzbasierte Diagnostik und Therapie

Aresh Farokhnia¹, Christian Friedrich Clarenbach², Lukas Frischknecht¹, Jakob Nilsson¹

¹ Klinik für Immunologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

² Klinik für Pneumologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

Zusammenfassung: Diese Übersichtsarbeit fasst die immunologische Herangehensweise an die systemische Sarkoidose zusammen und stellt den Einsatz neuer, zielgerichteter Therapien wie TNF-alpha-Inhibitoren und Januskinase(JAK)-Inhibitoren dar. Die Sarkoidose ist eine granulomatöse Multisystemerkrankung mit vielfältigen klinischen Erscheinungsformen und erfordert differenzierte diagnostische und therapeutische Strategien. Die hier vorgestellten Empfehlungen basieren auf ausgiebiger klinischer Erfahrung und Expertenmeinung des zertifizierten Sarkoidose-Exzellenzzentrums des Universitätsspitals Zürich. Der Artikel bietet eine Übersicht zu Immunpathogenese, immunserologischen und bildgebenden Diagnosewegen sowie eine Bewertung etablierter und neuer Therapiekonzepte. Praxistaugliche Hinweise zum Einsatz von TNF-alpha- und JAK-Inhibitoren, zum Nebenwirkungsmanagement und zur Therapieeskalation werden dargestellt. Ein Schwerpunkt liegt zudem auf der Indikation zur Konsultation in schwierigen Fällen, um Ärztinnen und Ärzte in der Grundversorgung bei der effektiven und individuell angepassten Betreuung von Patientinnen und Patienten mit systemischer Sarkoidose zu unterstützen.

Schlüsselwörter: Sarkoidose, TNF-alpha-Inhibitoren, JAK-Inhibitoren, Immunpathogenese, Behandlung

Sarcoidosis from an immunological perspective – experience-based diagnosis and treatment with targeted therapies

Abstract: This review summarizes the immunologic approach to systemic sarcoidosis and presents the use of novel, targeted therapies such as TNF-alpha inhibitors and Janus kinase (JAK) inhibitors. Sarcoidosis is a granulomatous multisystem disease with diverse clinical manifestations that requires differentiated diagnostic and therapeutic strategies. The recommendations presented here are based on extensive clinical experience and expert opinion from the certified sarcoidosis center of excellence at University Hospital Zurich. The article provides an overview of immunopathogenesis, immunoserologic and imaging diagnostic pathways, as well as an evaluation of established and novel therapeutic concepts. Practical guidance for the use of TNF-alpha and JAK inhibitors, for adverse effect management, and for therapy escalation is presented. A focus is also placed on the indication for consultation in difficult cases to support primary care physicians in the effective and individually tailored care of patients with systemic sarcoidosis.

Keywords: Sarcoidosis, TNF-alpha inhibitors, JAK inhibitors, immunopathogenesis, management

Einleitung

Die Sarkoidose ist eine idiopathische, granulomatöse Multisystemerkrankung mit polymorpher und polytopter Manifestation. Als «Chamäleon-Krankheit» beschäftigte sie bereits früh die Medizin – sie wurde erstmals 1878, vier Jahre vor Robert Kochs Entdeckung des Tuberkelbazillus, als Lupus-Manifestation beschrieben. Der Begriff «Sarkoidose» entstand 1936 im New England Journal of Medicine und leitet sich etymologisch von altgriechisch «sarco-» (Fleisch), «-(e)ido» (ähnlich) und «-osis» (Erkrankung) ab (1, 2).

Dieser Artikel gliedert sich in zwei Teile: Der theoretische Abschnitt fokussiert auf die wesentlichen Krankheitsfakten und immunpathologischen Vorgänge der charakteristischen Granulome. Das tiefe Verständnis immunologisch-entzündlicher Mechanismen bildet den Schlüssel für therapeutische Fortschritte, wie der erfolgreiche Off-Label-Einsatz von TNF- α -Inhibitoren seit den frühen 2000er-Jahren zeigt (3).

Im praktischen Teil stellen wir die Vorgehensweise unserer als Sarkoidose Center-of-Excellence-zertifizierten Klinik für Immunologie des Universitätsspitals Zürich (USZ) vor. Anhand von Tabellen und Flussdiagrammen werden diagnostische und therapeutische Entscheidungsprozesse bei systemischer Sarkoidose dargestellt.

Abschliessend bieten wir praktische Empfehlungen beim Auftreten von Komplikationen oder Nebenwirkungen während der Sarkoidose-Behandlung. Obwohl unkomplizierte, monoorganische Manifestationen erfolgreich von Fachärzten verschiedener Disziplinen behandelt werden, empfehlen wir die Zuweisung systemischer Formen – idealerweise vor Auftreten von Organdysfunktionen – an spezialisierte Zentren oder eine interdisziplinäre Fallbesprechung.

Unser Ziel ist es, Unsicherheiten im Umgang mit systemischen Sarkoidose-Formen und modernen Therapeutika zu reduzieren.

Grundlagen Epidemiologie

Die Sarkoidose zeigt erhebliche geografische, ethnische, geschlechts- und altersspezifische Variabilität. Die Inzidenz schwankt zwischen 11 und 24 Fällen pro 100 000 Einwohner pro Jahr in skandinavischen Ländern und 18 und 71 pro 100 000 bei Afroamerikanern, während sie in asiatischen Ländern nur 1 pro 100 000 Personenjahre beträgt. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen dem 40. und 55. Lebensjahr, wobei Männer tendenziell früher als Frauen diagnostiziert werden (3).

Darüber hinaus bestehen Assoziationen mit bestimmten Jahreszeiten, sozioökonomischen Faktoren und beruflichen

Expositionen. Diese epidemiologischen Muster deuten auf ein multifaktorielles Geschehen hin, bei dem sowohl genetische als auch umweltbedingte Faktoren – einschliesslich mikrobieller und anorganischer Expositionen – eine Rolle spielen (3).

Klinik

Die Sarkoidose befällt in über 90 % der Fälle die Lungen und thorakale Lymphknoten, wobei die bilaterale hiläre Lymphadenopathie gegenüber mediastinalen und perilymphatischen Manifestationen dominiert (4). Zusätzlich entwickeln bis zu 40 % der Patienten periphere Lymphadenopathien in zervikalen, axillären oder inguinalen Regionen. Während okuläre Manifestationen in 25–50 % der Fälle auftreten und selten übersehen werden, sind kardiale (27–83 %) und neurologische (3–10 %) Beteiligungen häufig unterdiagnostiziert. Eine Post-mortem-Studie aus Japan ergab den Nachweis einer Herzbeteiligung bei über 80 % der Patienten (5, 6).

Die Lungenmanifestation verursacht die grösste Morbidität, während kardiale Sarkoidose und bestimmte neuroparenchymatöse Formen mit deutlich erhöhter Mortalität einhergehen (7). Lymphknoten- oder Leberbeteiligung kann hingegen asymptomatisch verlaufen (8).

Historisch bedeutsam sind zwei charakteristische Syndrome: Das Löfgren-Syndrom stellt die akute Form einer Sarkoidose dar mit bilaterärer Lymphadenopathie, Oligo-/Polyarthrit, Erythema nodosum und Fieber. Das Heerfordt-Syndrom manifestiert sich chronisch mit undulierendem Fieber, Uveitis, Parotitis und Fazialisparese. Diese repräsentieren wahrscheinlich unterschiedliche Sarkoidose-Endotypen mit variierender Prognose.

Lebensqualität

Bedeutsame Beeinträchtigungen der Lebensqualität manifestieren sich durch körperliche Leistungseinschränkungen infolge respiratorischer oder kardialer Intoleranz (30–53 % aller Patienten), chronischer Fatigue (50–70 %) und psychischer Belastung (27–66 %). Fatigue kann als Prodromalsymptom Jahre vor manifesten Organschädigungen auftreten (70 %), ist jedoch nicht spezifisch für die Sarkoidose. Diese Symptome stellen häufig eine grössere Belastung für Patienten dar als die eigentlichen Organmanifestationen (9, 10). Weitere konstitutionelle Symptome wie Fieber und Gewichtsverlust können zusätzlich vorhanden sein (8).

Krankheitsverlauf

Der natürliche Verlauf zeigt eine erhebliche Variabilität in Abhängigkeit von Organbefall, Krankheitsdauer sowie ethnischen, geografischen und genetischen Faktoren. Das Spektrum reicht von Spontanremissionen in bis zu einem Drittel der Fälle über progressive Organdestruktion bis hin zu terminalem Organversagen mit Transplantationsbedürftigkeit – insbesondere der Lungen oder des Herzens.

Die chronische oder progressive Lungenfibrose trägt wesentlich zur hohen Morbidität und Mortalität bei, da sie in bis zu 20 % der pulmonalen Sarkoidose-Fälle auftritt und mit signifikant schlechterer Prognose assoziiert ist (11).

Pathomechanismus

Pathognomonisch für die Sarkoidose ist die Bildung nicht verkäsender, das heisst nicht nekrotisierender, Granulome im Gewebe. Granulome stellen Strukturen mit charakteristischer histopathologischer Architektur dar, bei denen das Immunsystem durch koordinierte Anstrengung des angeborenen und erworbenen Immunsystems vermeintlich fremde Zielstrukturen (sog. Antigene) umschliesst, um deren Ausbreitung zu begrenzen.

Die granulomatöse Immunreaktion kann ubiquitär in allen Geweben nach chronischer infektiöser oder nicht infektiöser Immunstimulation auftreten. Dies deutet auf einen unspezifischen, evolutionär in Säugetieren konservierten Abwehrmechanismus hin.

Beteiligte Immunzellen

An der granulomatösen Reaktion sind hauptsächlich Makrophagen des angeborenen Immunsystems und T-Lymphozyten des adaptiven Immunsystems beteiligt. Monozyten migrieren aus dem Knochenmark ins Gewebe und differenzieren zu aktivierten Makrophagen (histopathologisch als Histiozyten bezeichnet), die bei Fusion zu mehrkernigen Riesenzellen werden. Diese Zellen lagern sich gürtelförmig perifokal um die Gewebszellen der betroffenen Organe an.

Am äusseren Ring befinden sich T-Lymphozyten und Plasmazellen. Charakteristisch ist eine periphere Lymphopenie bei gleichzeitiger Lymphozytenansammlung in den Zielorganen. Die meisten Lymphozyten sind CD4⁺-T-Helferzellen, überwiegend Th1- und in geringerem Mass Th17.1-Zellen. Diese setzen Zytokine wie TNF- α , IFN- γ und IL-17 frei, welche (1) periphere Monozyten anlocken, (2) diese aktivieren und (3) koordiniert die Elimination des vermeintlichen Antigens bewerkstelligen (12).

Unter hohen IFN- γ -Konzentrationen werden Makrophagen zu Histiozyten aktiviert oder fusionieren zu Riesenzellen, wodurch deren Phagozytose-Kapazität und die Produktion von Stickstoff- und Sauerstoffradikalen verstärkt wird. Diese aktivierten Makrophagen schütten ihrerseits TNF- α aus, das weitere Immunzellen aktiviert (13). Dieser Circulus vitiosus führt zur Chronifizierung, solange das auslösende Antigen im Gewebe persistiert (14).

Im äussersten Ring befindliche Fibroblasten tragen bei chronischer Aktivierung zur Kollagenablagerung und damit zur strukturellen Fibrosierung bei.

Granulome

Der Begriff einer «granulomatösen Entzündung» wird histopathologisch für ein Spektrum von einer losen Zusammen-

setzung von Histiozyten mit entzündlichem Infiltrat bis zum Vorhandensein von voll ausgeformten Granulomen verwendet. Letztere werden weiter eingeteilt in nekrotisierende resp. verkäsende und nicht nekrotisierende bzw. nicht verkäsende Granulome. Verkäsende oder eitrige Formen deuten primär auf infektiöse Genesen – wie beispielsweise mit Mykobakterien oder Pilzen – hin, während nicht verkäsende Granulome eher für immunologische Prozesse sprechen können (12). Einschränkend muss erwähnt werden, dass gewisse Erreger, wie bspw. nicht tuberkulöse Mykobakterien (inkl. *Mycobacterium leprae*, *Bacillus Calmette-Guérin*), nicht nekrotisierende und andere autoimmune Prozesse, wie bspw. ANCA-assoziierte Kleingefäßvaskulitiden oder die Riesenzellarteriitis, nekrotisierende Granulome verursachen können. Wiederum gibt es zusätzlich zur Sarkoidose weitere Differenzialdiagnosen für nicht nekrotisierende Granulome, wie z.B. die Crohn-Colitis (12). Somit sind Granulome zwar nicht beweisend, aber – nach Ausschluss anderer möglicher Ursachen – dennoch pathognomonisch für die Sarkoidose. Weitere granulomatöse Reaktionen treten ebenfalls perifokal bei Neoplasien, bei inhalativen Noxen und anorganischen Stäuben (Quarzstaub, Beryllium, Talk, Zirkonium) auf.

Insgesamt führen Granulome bei der Sarkoidose – durch die destruktiven Aktivitäten der Makrophagen, Histiozyten und Riesenzellen sowie die begleitende lymphozytäre Reaktion – pathophysiologisch zur Organschädigung: Eine chronische Sarkoidose kann daher bis zum Endstadium zur Organfibrose übergehen.

Diagnostisches Vorgehen

Im [Online-Appendix, Abb. 1](#), zeigen wir unsere Empfehlung zur Abklärung einer Sarkoidose, welche beinhaltet, eine mögliche systemische Beteiligung immer proaktiv zu suchen. Diese Abklärungen können und sollten unserer Ansicht nach vor Zuweisung an ein universitäres Zentrum erfolgen. Beim klinischen Verdacht auf eine Sarkoidose sollten im Minimum eine Bildgebung und Funktionsdiagnostik des betroffenen Organsystems sowie ein Screening-Labor auf weitere Organbeteiligungen und Hinweise auf eine granulomatöse Entzündung erfolgen. Dieses enthält ein Differenzialblutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Serum-Kalzium, 25-Hydroxy- und 1.25-Dihydroxy-Vitamin D, Gesamt-IgG, C-reaktives Protein (CRP) und die empfohlenen Biomarker für eine granulomatöse Entzündung ([Tab. 1](#)). Ein histologischer Nachweis von nicht nekrotisierenden Granulomen sollte bei allen Sarkoidose-Patienten mit therapiebedürftiger Organbeteiligung angestrebt werden. Bei Nachweis oder Verdacht auf eine systemische Beteiligung oder erfolgloser Erst- oder Zweitlinientherapie sollte eine Zuweisung an ein Sarkoidose-Zentrum resp. interdisziplinäre Besprechung erwogen werden ([Online-Appendix, Abb. 2](#)). Nach der fachimmunologischen Erstabklärung analysieren wir neben der Klinik die immunserologischen Parameter, die molekulare Bildgebung und die bioptischen Befunde, um ein Gesamtbild der Krankheit

– d.h. Diagnosesicherung mit Krankheitsausdehnung und -ausprägung – zu erstellen. Besonders wertvoll sind die Biomarker bei Befall schwer zugänglicher oder hochriskanter Organe für Biopsien. Zum Beispiel unterstützen sIL2R- und Neopterin-Bestimmungen im Liquor die Diagnostik bei einer mutmasslichen Neuro-Sarkoidose.

Therapeutisches Management

Allgemein anerkannte und etablierte Therapieschemata existieren nicht. Ein Grund hierfür ist die inhärente Heterogenität der Erkrankung mit unterschiedlichen Phänotypen (3). Daher basieren die meisten Empfehlungen auf einem Delphi-Expertenkonsens, welchen wir unten kurz vorstellen (15).

Konsensusempfehlungen der Delphi-Expertengruppe 2020

Bei Patienten mit akut symptomatischer Krankheitsvorstellung oder in Erwartung an einer Chronifizierung wird als Erstlinientherapie Prednison (PDN) mit 20–40 mg täglich für eine Zeitdauer von 3–6 Monaten empfohlen. Im Fall eines Ansprechens sollte es auf die niedrigste wirksame Dosis (bspw. < 10 mg/Tag) reduziert werden, bis die Krankheit remittiert, um es dann langsam auszuschleichen. Bei Nichtansprechen, Nebenwirkungen oder Krankheitsprogress zu jeder Zeit wird eine Zweitlinientherapie mit Methotrexat (MTX) additiv zum PDN empfohlen. Bei fehlendem Krankheitsprogress oder Nebenwirkungen unter der doppelten Therapie sollte versucht werden, das PDN zu reduzieren; ansonsten sollte zur Drittlinientherapie mit der Hinzunahme von Infliximab (INF) übergegangen werden. Sollte dann eine Stabilität erreicht worden sein, dann wird erneut eine Steroidreduktion bis bestenfalls Auslassversuch in die Wege geleitet, wobei das Biologikum für 2–3 Jahre fortgeführt werden sollte (15). Alternativen zu MTX (bspw. Azathioprin, Mycophenolat, Leflunomid) oder zu INF (bspw. Adalimumab, Rituximab) wurden besprochen, jedoch konnte hierzu keine Einigkeit erreicht werden.

Unsere Vorgehensweise

Das gemeinsame Statement der Expertenkommission aus 2020 kann als Empfehlung für eine zukünftige Erstellung von Richtlinien dienen. Wir möchten an dieser Stelle die Limitationen des Delphi-Expertenkonsensus anhand aktueller Studiendaten sowie das therapeutische Vorgehen insbesondere bei komplexen Sarkoidose-Patienten mit Multiorganbeteiligung darlegen.

Erstlinie

Obwohl keine Dosisfindungsstudien existieren, zeigen Therapieschemata mit tieferen Startdosierungen und

Immunologische Parameter zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung bei Sarkoidose				
Tab. 1	Probe	Referenzbereich *	Werte † (Sensitivität, Spezifität)	Beschreibung
ACE-Aktivität ‡	Serum	20–70 U/l	> 77 U/l (19 %, 92 %)	Marker der Granulomlast. Diagnostische Wertigkeit gering.
Kalzium ‡	Blutchemie	2.09–2.54 mmol/l Albumin korrigiert		Marker der Granulomlast.
	Urin	< 0.6 mmol/mmol Kalzium/Kreatinin		Diagnostische Wertigkeit gering.
Lymphozyten ‡	EDTA	1.50–4.00 G/l		Periphere Lymphopenie hinweisend auf systemische Sarkoidose.
Neopterin ‡	Serum	< 2.5 ng/ml	> 4.0 ng/ml (16 %, 89 %)	Monozyten-/Makrophagen-Aktivitätsmarker.
	Liquor	< 10 ng/ml		Diagnostische Wertigkeit hoch, insbesondere als Verlaufsparemeter der Aktivität.
sIL2R ‡	Serum	< 1000 pg/ml	> 1421 pg/ml (33 %, 87 %)	Aktivitätsmarker von T-Lymphozyten.
	Liquor	< 100 pg/ml		Diagnostische Wertigkeit hoch, insbesondere als Verlaufsparemeter der Aktivität.
TNF-α ‡	Serum	< 12.0 pg/ml	> 13.6 pg/ml (25 %, 95 %)	Klassischer Marker der Makrophagen, der Endothelaktivierung und Rekrutierung von NK- und T-Zellen. Diagnostische Wertigkeit hoch, insbesondere als Verlaufsparemeter der Aktivität.
INF-γ	Serum	< 15 ng/l		Monozyten-/Makrophagen- und NK-Zell-Aktivitätsmarker. Diagnostische Wertigkeit noch unklar.
IL-12	Serum	< 7.8 pg/ml		Monozyten-/Makrophagen- und NK-Zell-Aktivitätsmarker. Diagnostische Wertigkeit noch unklar.
CD4+/CD8+- Quotient Immunphäno- typisierung	EDTA-Blut	1.0–5.0		Gleichgewicht der T-Lymphozyten-Population. Erhöhter Anteil von CD4+-Zellen typisch für Sarkoidose.
	BAL	< 3.0		Diagnostische Wertigkeit hoch, insbesondere als Verlaufsparemeter der Aktivität.

Relevante laborchemische und immunologische Marker mit ihren jeweiligen Probenmaterialien, Referenzbereichen und pathologischen Werten. Die klinische Relevanz wird für jeden Parameter angegeben, wobei zwischen Markern der Granulomlast (ACE-Aktivität, Kalzium), Parametern zur Beurteilung der Krankheitsaktivität (Neopterin, sIL2R, TNF- α , INF- γ , IL-12) und diagnostischen Markern für spezifische Manifestationen unterschieden wird. Der CD4+/CD8+-Quotient in der bronchoalveolären Lavage und die Immunphänotypisierung ergänzen die serologische Diagnostik. Die Immunphänotypisierung peripherer Lymphozyten oder der Bronchiallavage zeigt charakteristische Veränderungen, insb. eine relative oder absolute Expansion der CD4+- ggü. CD8+-T-Lymphozyten (24). Traditionelle Parameter wie Lymphopenie im Blutbild, erhöhte Albumin-korrigierte Kalziumwerte, Calcitriol und Kalziurie spielen in der immunologischen Abklärung eine untergeordnete Rolle. * Normwerte bezogen die AKI- und IKC-Labors des USZ. ‡ Empfohlene Parameter vorgängig einer Zuweisung an ein universitäres Zentrum. † Parameter in Korrelation mit metabolischer Aktivität im 18F-FDG-PET/CT gem. eigenen, nicht veröffentlichten Kohorten-Daten. Abkürzung: ACE, angiotensin-converting enzyme. BAL, broncho-alveoläre Lavage. INF, Interferon. NK, natural killer cell. sIL2R, soluble interleukin 2 receptor. TNF- α , tumor necrosis factor.

schnellerem Ausschleichen (PDN $\leq$ 10 mg/Tag nach 3.5 Monaten) ähnlich gute Wirkung ohne vermehrte Häufigkeit von Exazerbationen oder Wechsel auf Zweitlinientherapie, jedoch ist eine lungenfunktionell-gesteuerte PDN-Dosisstrategie gleichzeitig mit klar erhöhter Rate von Steroidnebenwirkungen vergesellschaftet (16). Kürzlich konnte zudem in einer randomisierten Studie keine Überlegenheit einer höher dosierten PDN-Dosis bei pulmonaler Sarkoidose gezeigt werden (17). Glukokortikoide haben zweifellos ein Wirkprofil mit schnellem und breitem Wirkeintritt, auch wenn bisher keine kontrollierten und randomisierten Studien bezüglich langfristiger Vorteile existieren. Belege für deren Einsatz in niedriger Erhaltungsdosierung über 6–12 Monate fehlen ebenfalls (3). Eine aktuelle randomisierte kontrollierte Studie aus dem New England Journal of Medicine hat bei neu diagnostizierter pulmonaler Sarkoidose gezeigt, dass

Methotrexat als Erstlinientherapie gegenüber Prednison nicht unterlegen ist (18).

Überwachung und Sicherheit

Standardtherapeutika der ersten Linie, das heisst systemische Kortikosteroide, weisen die hinlänglich bekannten Nebenwirkungen auf. Die Spannweite der dysmetabolischen und psychischen Nebenwirkungen ist hinlänglich bekannt. In der Langzeitanwendung, das heisst länger als sechs Monate, sollten die Patienten regelmässig bzgl. Diabetes mellitus und Osteoporose abgeklärt und entsprechend behandelt werden. Antimetabolite (s.u.) sollten – sofern eine länger andauernde Therapie absehbar ist – so früh wie möglich eingesetzt werden. Kontraindikationen hierfür wären beispielsweise Nierenfunktionsstörungen oder Hepatopathien. Lymphozytopenie, Transaminasen-

erhöhung und Zunahme der Müdigkeit/Fatigue können hierunter auftreten, seltener sind Leukopenie, Stomatitis oder eine medikamentös induzierte Pneumonitis.

Eskalation

Aufgrund dieser neueren Daten ziehen wir MTX als Erstlinientherapie gegenüber PDN vor. Andere Antimetaboliten – wie bspw. Azathioprin, Mycophenolat, Leflunomid oder mTOR-Inhibitoren – werden erfahrungsgemäss seltener eingesetzt, womit wir im Einklang mit der Expertengruppe diese Medikamente in Einzelfällen einsetzen. Bei fehlendem Ansprechen auf die Erstlinie, Krankheitsprogress oder Unverträglichkeiten als zweite Wahl, und bei Multiorganbeteiligung oder Beteiligung von funktionskritischen Organen wie Augen, Nervensystem oder Herz setzen wir rasch Medikamente der neuesten Generationen ein.

Gezielte Therapien

Dank des besseren Verständnisses der zugrunde liegenden Immunpathologie bei chronisch resistenten Sarkoidose-Formen rückten in den letzten 20 Jahren mehrere interessante Therapeutikakandidaten in den Vordergrund.

TNF-alpha-Hemmung

TNF- α -Hemmer sind die prominentesten Biologikavertreter für den Einsatz bei Sarkoidose. Sie zeichnen sich sowohl durch ein überschaubares Nebenwirkungsprofil als auch

durch eine sehr hohe Ansprechrate aus (19). Innerhalb dieser Klasse bestehen jedoch molekulare und klinisch relevante Unterschiede zwischen INF – dem Mutterpräparat aller TNF-Inhibitoren – und Adalimumab (Tab. 2). Beide haben aber unserer Ansicht nach ihren Stellenwert als erste Eskalationsstufe. Obwohl off-label eingesetzt, ist die Wirksamkeit von TNF- α -Inhibitoren sehr gut belegt, auch bei nicht pulmonalen, z. B. kardialer oder Neuro-Sarkoidose, sowie sonstigen multiorganischen Manifestationen (20, 21).

TNF- alpha-Inhibitoren

Bei Nichtansprechen der Erst- und Zweitlinientherapie, auf jeden Fall aber spätestens bei Verschlechterung der Organfunktion irgendeiner Art, sollte zügig eine Zuweisung an ein universitäres Zentrum mit den Patienten besprochen werden (Online-Appendix, Abb. 1).

Das vornehmliche Ziel sollte das Aufhalten des Entzündungsprozesses und die Vermeidung von irreversibler Organfibrosierung sein.

Wir eskalieren, nach einer Standortbestimmung der immunserologischen, organfunktionellen und metabolisch-bildmorphologischen Parameter, rasch auf eine TNF- α -Blockade in den allermeisten Fällen. Damit verfolgen wir konzeptionell das Ziel, eine Unterbrechung der immunologischen Kooperation zwischen T-Lymphozyten und Monozyten/Makrophagen zu erreichen.

Die Wahl des Präparats hängt von vielen Faktoren ab, wie bspw. der Krankheitsdauer und -ausdehnung, dem Vorliegen von Endorganschäden sowie schlussendlich der Präferenz des Patienten. Prinzipiell ist Adalimumab aufgrund der subkutanen Verabreichung das Mittel der Wahl,

Vergleich der TNF- α -Inhibitoren zur Behandlung der Sarkoidose

Wirkstoff (Erstzulassung)	Molekulare Struktur	Wirkmechanismus	Dosierung *	Beschreibung
Infliximab (1998)	Chimärer mAk mit muriner Bindungsstelle und humanisiertem IgG1-Isotyp	Bindungsblockade: sTNF- α und tmTNF- α mit seinen Rezeptoren (tmTNFR, sTNFR)	max. 10 mg/kg KG i.v. alle 4 Wochen	Erstzulassung für Crohn-Kolitis. Erwiesene Wirksamkeit bei Sarkoidose.
		Zellzerstörung: Lyse aller Zellen, die gebundenes TNF- α aufweisen via CDC und ADCC		2. Eskalationsstufe bei Therapieversagen von Adalimumab. Dosierungen molekularchemisch äquivalent.
		Halbwertszeit: 8–10 Tage		1. Eskalationsstufe bei komplizierten Verläufen oder (Multi-)Organschäden (bspw. Neuro-Sarkoidose).
Adalimumab (2002)	Humanisierter mAk vom IgG1-Isotyp	Bindungsblockade: sTNF- α und tmTNF- α mit seinen Rezeptoren (tmTNFR, sTNFR)	40–80 mg s.c. wöchentlich	Erstzulassung für RA. Erwiesene Wirksamkeit bei Sarkoidose.
		Zellzerstörung: Lyse aller Zellen, die gebundenes TNF- α aufweisen via CDC und ADCC		1. Eskalationsstufe bei unkomplizierten und multiorganischen Fällen. 80-mg-Dosierung bei bspw. kardialer Beteiligung.
		Halbwertszeit: 10–20 Tage		

* Erfahrungsbasierte Dosierungsangabe bezogen auf Sarkoidose-Therapie.

Abkürzung: ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity. CDC, complement dependent cytotoxicity. IgG1, Immunglobulin G1-Subklasse. KG, Körpergewicht. mAk, monoklonale Antikörper. sTNF- α , soluble TNF- α . TNF- α , tumor necrosis factor alpha. sTNFR, soluble TNF receptor. tmTNFR, transmembrane TNF receptor.

während Infliximab, das vorwiegend intravenös verabreicht wird, in besonderen Fällen, v.a. bei Notwendigkeit einer Hochdosistherapie, gewichtsadaptiert eingesetzt wird. Typischerweise sind zur Krankheitskontrolle höhere Dosen notwendig als beispielsweise bei der rheumatoiden Arthritis (Tab. 2) (22).

TNF- α -Inhibitoren werden für gewöhnlich und erfahrungsgemäss sehr gut toleriert, jedoch stellen wir im **Online-Appendix, Abb. 3A**, die möglichen Schritte bei Auftreten der häufigeren, unerwarteten Arzneimittelreaktionen dar.

Kontraindikation

Schwangerschaft, Stillzeit oder eine vollständig therapierte Tuberkulose stellen keine absolute Kontraindikation dar, und regelmässige Kontrolllabormessungen sind nicht notwendig.

Lediglich eine bekannte Multiple Sklerose (MS) und in Einzelfällen gegebenenfalls ein systemischer Lupus erythematoses (SLE) stellen für uns eine Kontraindikation für den Therapiebeginn dar. Dies liegt daran, dass ein gewisses Risiko für das Auftreten oder eine Exazerbation einer vorbestehenden MS- oder Lupus-Erkrankung vorliegt.

JAK-Hemmung

Januskinase-Inhibitoren (JAKi) werden zu den sogenannten Small Molecules gezählt. Der intrazelluläre JAK-STAT-Signalweg ist verantwortlich für die Weiterleitung des Entzündungssignals durch IFN- γ . Dieses Zytokin wird von NK-, ILC1-Zellen und vor allem von CD4⁺-T-Helferzellen produziert. Nach Freisetzung dockt es an seinen extrazellulären IFNGR1-Rezeptor an, der wiederum intrazellulär via JAK1/2 und STAT1 zur Aktivierung im Zellkern führt. Makrophagen sind die primären Empfänger des IFN- γ -Signals und werden zur (1) effektiveren Phagozytose, (2) Bildung von Riesenzellen und (3) bei ununterbrochener Stimulation, d.h. Chronizität, zur Granulom-Bildung aktiviert.

JAK-Inhibitoren

Selten zeigt die TNF- α -Inhibition ein ungenügendes Ansprechen oder muss aufgrund von Nebenwirkungen gestoppt werden. In solchen Fällen ist ein Medikamentenklassenwechsel auf JAKi indiziert. Für Tofacitinib (Xeljanz®) bei Sarkoidose liegen die meisten Daten vor, während für Baricitinib (Olumiant®) und für Upadacitinib (Rinvoq®) zum aktuellen Zeitpunkt nur Einzelfallberichte publiziert sind (Tab. 3) (21). Der Einsatz von JAKi ist aufgrund der bisher limitierten Daten wie sämtliche Therapien der Sarkoidose off-label. Wir verwenden diese vor allem bei hochgradig refraktären Fällen und nicht bei bspw. pulmonal-limitierten Organmanifestationen. In immunologischer Dosierung treten generell selten Nebenwirkungen auf (Online-Appendix, Abb. 3B). Wir emp-

Übersicht der JAK-Inhibitoren zur Behandlung der Sarkoidose			
Tab. 3 Wirkstoff (Erstzulassung)	Zielstruktur und Affinität *	Dosierung †	Beschreibung
Tofacitinib (2012)	JAK1, JAK3 > JAK2	max. 20 mg p.o. täglich	Erstzulassung für RA. Pan-JAKi der 1. Generation.
Baricitinib (2017)	JAK1, JAK2 > JAK3	2–4 mg p.o. täglich	Erstzulassung für RA. Pan-JAKi der 1. Generation.
Upadacitinib (2019)	JAK1-selektiv JAK2 > JAK3	15–45 mg p.o. täglich	Erstzulassung für RA. Zweitgeneration JAKi.

* Relative Affinitäten stammen aus In-vitro-Messungen.

† Erfahrungsbasierte Dosierungsangabe bezogen auf Sarkoidose-Therapie. Abkürzung: JAKi, JAK-Inhibitor. RA, rheumatoide Arthritis.

fehlen bei allen Patienten bestenfalls vor Therapiebeginn eine Vakzination mit Shingrix® gem. Kompendium oder bei dringender Indikation zwei Gaben innerhalb von vier Wochen.

Kontraindikation

Als Kontraindikationen für alle JAKi sehen wir zum aktuellen Zeitpunkt eine bekannte Schwangerschaft oder Stillzeit sowie eine aktive Neoplasie an. Zudem sollten sie bei älteren, polymorbiden Patienten mit hoher kardiovaskulärer und thromboembolischer Vorbelastung vermieden werden, da hierfür Studien mit eindeutigen Sicherheitsignalen vorliegen (23).

Verlaufparameter

Nach histopathologischer Diagnose – sofern je nach Organbeteiligung überhaupt möglich – sollte das Therapieansprechen mittels des subjektiven Verlaufs sowie mit gezielten Organfunktionstestungen (wie z.B. Lungenfunktion, Herzkinetik, Leber-Elastographie) und immunserologischen Parametern erfasst werden.

Sofern bei Diagnosestellung beziehungsweise vor Therapiebeginn pathologisch, kann die Immunserologie wichtige Informationen über die Krankheitsaktivität beisteuern und Entscheide über Therapieanpassungen unterstützen.

Therapieansprechen

Ein erstes Therapieansprechen lässt sich unserer Ansicht nach unabhängig vom Medikament frühestens ab der zwölften Woche nach Einleitung objektivieren. Dies zeigt sich meist durch Reduktion der metabolischen FDG-Aktivität in den betroffenen Organen, Rückgang der immunserologischen Entzündungsaktivität und Besserung der subjektiven Symptome. Die Verbesserung der Organfunktion – beispielsweise der Lungenfunktion – ist häufig erst nach mehreren Monaten Therapie ersichtlich. Bei

ungewöhnlich schleppendem Ansprechen – beispielsweise Besserung der objektivierbaren und subjektiven Befunde erst nach sechs Monaten – können eine Kombinations-therapie, z. B. TNF- α -Inhibitoren mit den oben genannten Antimetaboliten, und sehr selten ein Zyklus mit Steroiden notwendig sein.

Dr. med. Aresh Farokhnia

Klinik für Immunologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
aresh.farokhnia@gmail.com

+ Interessenkonflikte

Die Autorenschaft hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

DOI: <https://doi.org/10.23785/TU.2026.04.003>

Literatur

- Young RC, Rachal RE, Cowan CL. Sarcoidosis—The Beginning: Historical Highlights of Personalities and Their Accomplishments During the Early Years. *J Natl Med Assoc.* 1984 Sep;76(9):887–96.
- sarcoidosis, n. meanings, etymology and more | Oxford English Dictionary [Internet]. [cited 2025 Jul 8]. Available from: https://www.oed.com/dictionary/sarcoidosis_n
- Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Jul 4;5(1):45.
- Levy A, Hamzeh N, Maier LA. Is it time to scrap Scadding and adopt computed tomography for initial evaluation of sarcoidosis? [Internet]. *F1000Research*; 2018 [cited 2025 Jul 16]. Available from: <https://f1000research.com/articles/7-600>
- Franzen DP, Brutsche M, Nilsson J, Böni C, Daccord C, Distler O, et al. Sarcoidosis – a multisystem disease. *Swiss Med Wkly.* 2022 Jan 14;152(0102):w30049.
- Ungprasert P, Matteson EL. Neurosarcoidosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2017 Nov 1;43(4):593–606.
- Kirkil G, Lower EE, Baughman RP. Predictors of Mortality in Pulmonary Sarcoidosis. *Chest.* 2018 Jan 1;153(1):105–13.
- Sève P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells.* 2021 Mar 31;10(4):766.
- Drent M, Lower EE, De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur Respir J.* 2012 Jul;40(1):255–63.
- Nunes H, Brillet PY, Bernaudin JF, Gille T, Valeyre D, Jeny F. Fibrotic Pulmonary Sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine.* 2024 Mar;45(1):199–212.
- Shah KK, Pritt BS, Alexander MP. Histopathologic review of granulomatous inflammation. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2017 Feb 10;7:1–12.
- Ng CT, Fong LY, Abdullah MNH. Interferon-gamma (IFN- γ): Reviewing its mechanisms and signaling pathways on the regulation of endothelial barrier function. *Cytokine.* 2023 Jun;166:156208.
- Kennedy BK, Lamming DW. The Mechanistic Target of Rapamycin: The Grand Conductor of Metabolism and Aging. *Cell Metabolism.* 2016 Jun 14;23(6):990–1003.
- Rahaghi FF, Baughman RP, Saketkoo LA, Sweiss NJ, Barney JB, Birring SS, et al. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir Rev.* 2020 Mar 31;29(155):190146.
- Broos CE, Poell LHC, Looman CWN, 't Veen JCCM, Grootenboers MJJH, Heller R, et al. No evidence found for an association between prednisone dose and FVC change in newly-treated pulmonary sarcoidosis. *Respiratory Medicine.* 2018 May 1;138:S31–7.
- Dhooria S, Sehgal IS, Agarwal R, Muthu V, Prasad KT, Dogra P, et al. High-dose (40 mg) versus low-dose (20 mg) prednisolone for treating sarcoidosis: a randomised trial (SARCORT trial). *European Respiratory Journal [Internet].* 2023 Sep 9 [cited 2025 Oct 9];62(3). Available from: <https://publications.ersnet.org/content/erj/62/3/2300198>
- Kahlmann V, Bonás MJ, Moor CC, Grutters JC, Mostard RLM, Rijswijk HNAJ van, et al. First-Line Treatment of Pulmonary Sarcoidosis with Prednisone or Methotrexate. *New England Journal of Medicine.* 2025 Jul 16;393(3):231–42.
- Baker MC, Sheth K, Witteles R, Genovese MC, Shoor S, Simard JF. TNF- α inhibition for the treatment of cardiac sarcoidosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2020 Jun 1;50(3):546–52.
- Frischknecht L, Schaab J, Schmauch E, Yalamanoglu A, Arnold DD, Schwaiger J, et al. Assessment of treatment response in cardiac sarcoidosis based on myocardial 18F-FDG uptake. *Front Immunol.* 2023 Nov 24;14:1286684.
- Rezaee M, Zangiabadian M, Soheili A, Calcagno TM, Rahmanna M, Dinparastisaleh R, et al. Role of anti-tumor necrosis factor- α agents in treatment of sarcoidosis: A meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine.* 2023 Mar 1;109:42–9.
- Damsky W, Wang A, Kim DJ, Young BD, Singh K, Murphy MJ, et al. Inhibition of type 1 immunity with tofacitinib is associated with marked improvement in longstanding sarcoidosis. *Nat Commun.* 2022 Jun 6;13(1):3140.
- Sweiss NJ, Noth I, Mirsaeidi M, Zhang W, Naureckas ET, Hogarth DK, et al. Efficacy results of a 52-week trial of adalimumab in the treatment of refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014 Apr 18;31(1):46–54.
- Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):316–26.
- Ziegenhagen MW, Rothe ME, Schlaak M. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis.
- Nunes H, Uzunhan Y, Gille T, Lamberto C, Valeyre D, Brillet PY. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. *European Respiratory Journal.* 2012 Aug 31;40(3):750–65.
- Desai SR, Sivarasan N, Johansson KA, George PM, Culver DA, Devaraj A, et al. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2024 May 1;12(5):409–18.
- Youssef G, Leung E, Mylonas I, Nery P, Williams K, Wisenberg G, et al. The Use of 18 F-FDG PET in the Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis: A Systematic Review and Metaanalysis Including the Ontario Experience. *J Nucl Med.* 2012 Feb;53(2):241–8.
- Atiqi S, Hooijberg F, Loeff FC, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of TNF-Inhibitors. *Front Immunol [Internet].* 2020 Feb 26 [cited 2025 Oct 9];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.00312/full>
- Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, et al. HLA-DQA1*05 Carriage Associated With Development of Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2020 Jan 1;158(1):189–99.
- Mease PJ. Adalimumab in the treatment of arthritis. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2007 Feb;3(1):133–48.
- Moots RJ, Xavier RM, Mok CC, Rahman MU, Tsai WC, Al-Maini MH, et al. The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from a multinational, real-world clinical practice, non-interventional study. *PLOS ONE.* 2017 Apr 27;12(4):e0175207.
- Brun MK, Gehin JE, Bjørlykke KH, Warren DJ, Klaasen RA, Sexton J, et al. Clinical consequences of infliximab immunogenicity and the effect of proactive therapeutic drug monitoring: exploratory analyses of the randomised, controlled NOR-DRUM trials. *The Lancet Rheumatology.* 2024 Apr 1;6(4):e226–36.

Online-Appendix

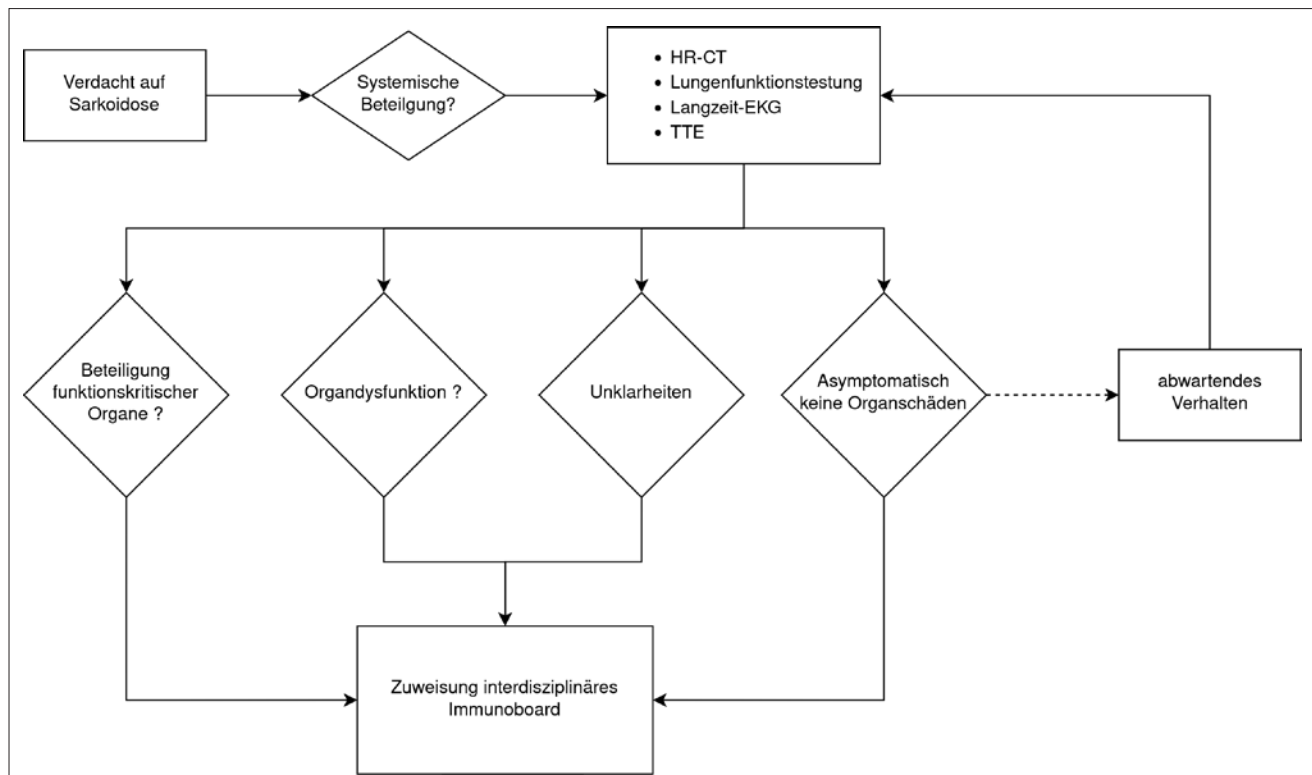


Abb. 1: Erste Abklärungsschritte bei Verdacht auf eine systemische Sarkoidose: Die ersten Abklärungsschritte bei Verdacht auf eine Sarkoidose mittels hochauflösender Computertomographie (HR-CT), Lungenfunktionstestung, transthorakaler Echokardiographie (TTE) und Langzeit-EKG. Die Thorax-Röntgenaufnahme sollte jedoch bei Sarkoidose-Verdacht – zumindest in ressourcenreichen Ländern – wegen zahlreicher Limitationen gegenüber der thorakalen Computertomographie (CT) nicht mehr verwendet werden (25). Ein Delphi-Expertenkonsens empfiehlt HR-CT als Standardbestimmung bei Verdacht auf eine pulmonale Beteiligung, v. a. um den fibrosierenden vom nicht fibrosierenden Phänotypen möglichst frühzeitig zu identifizieren (26). Basierend auf den Befunden wird zwischen vier klinischen Szenarien unterschieden: funktionskritische Organbeteiligung (bspw. Augen, zentrales Nervensystem, Herz, Nieren), Organdysfunktion, unklare Manifestationen und asymptomatischer Verlauf ohne Hinweise für Organdysfunktion. Bei funktionskritischer Organbeteiligung und manifester Organdysfunktion empfehlen wir die Zuweisung an ein interdisziplinäres Immunoboard. Bei asymptomatischen Befunden und fehlender Organdysfunktion kann ein abwartendes Verhalten erwogen werden (gestrichelte Linie zeigt optionale Diskussion im Immunoboard).

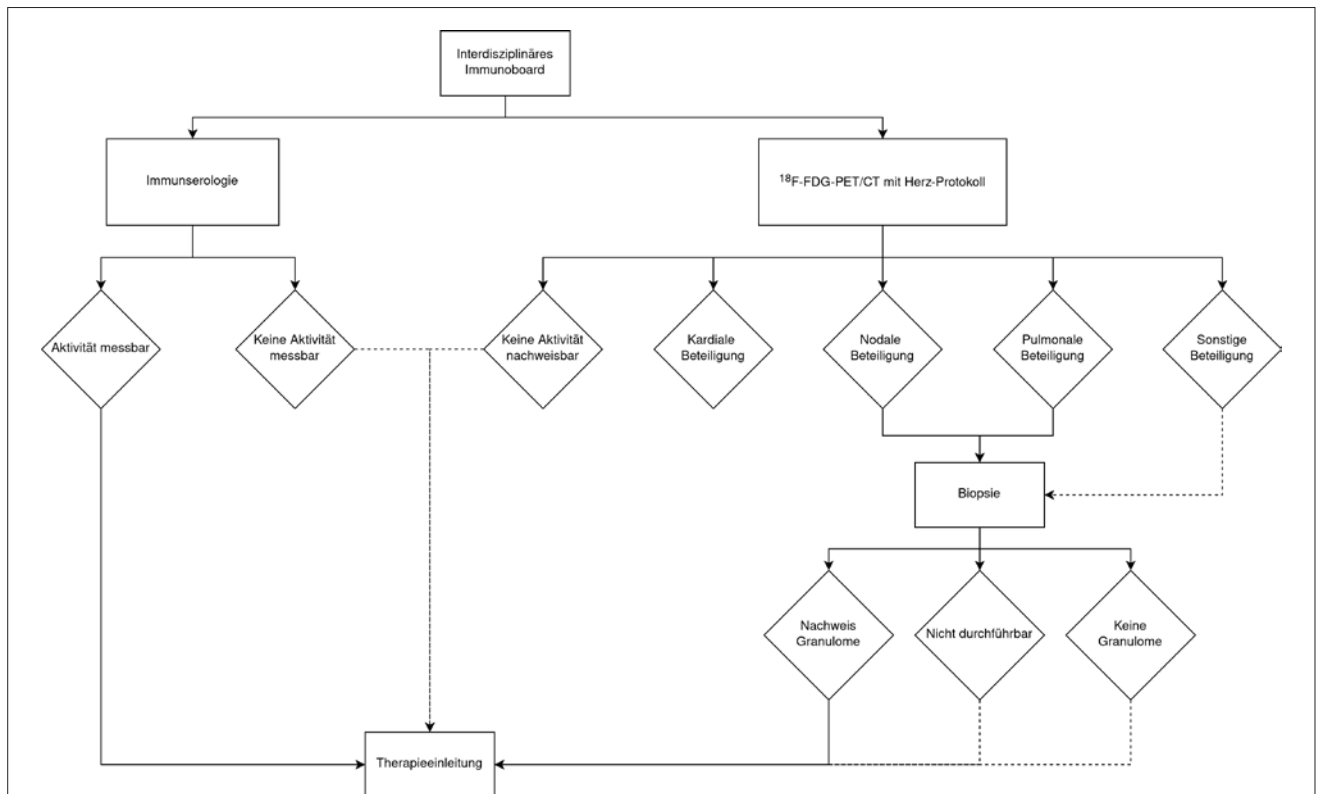


Abb. 2: Immunologische Abklärung und Therapieindikation bei systemischer Sarkoidose: Nach Besprechung im interdisziplinären Immunoboard erfolgt die weitere Evaluation über zwei parallele Wege: die immunserologische Abklärung zur Bestimmung der Krankheitsaktivität und die ^{18}F -FDG-PET/CT mit Herz-Protokoll zur Lokalisation aktiver Entzündungsherde. Letzteres detektiert relativ zuverlässig sowohl morphologische als auch molekular-metabolische Entzündungsaktivität in den häufigsten betroffenen Organen, mit dem Ziel, die Krankheitsausdehnung und damit Risikoabschätzung durchführen zu können (27). Die immunserologische Beurteilung unterscheidet zw. messbarer und nicht messbarer Aktivität. Parameter mit hoher Spezifität sind erhöhte Werte des löslichen IL-2-Rezeptors (sIL2R), Neopterin und TNF- α . Diese reflektieren die Aktivität von T-Zellen bzw. Monozyten/Makrophagen (3). Die PET/CT-Befunde werden nach Organbeteiligung kategorisiert. Eine Biopsie sollte vor Therapiebeginn immer angestrebt werden, da deren Ergebnis die weitere Vorgehensweise bestimmt. Bei pulmonaler und nodaler Aktivität erfolgt – falls noch nicht bereits geschehen – bspw. eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage und Biopsie der vergrößerten, zugänglichen Lymphknoten. Bei fehlender thorakaler Aktivität lassen sich gelegentlich in Biopsien der Leber, Haut, des Kolons oder der Knochen Granulome nachweisen. Prinzipiell umfassen die gut zugänglichen Biopsiestellen das Lungenparenchym, hiläre Lymphknoten, Haut, Knochen und Leber. Endomyokardbiopsien sowie peri- oder neuronale Biopsien (der Augen oder des ZNS) gestalten sich schwierig bis unmöglich und sollten – wenn überhaupt – erfahrenen Zentren überlassen werden. Je nach Befund der Immunserologie und molekularen Bildgebung mündet die Entscheidung zur Therapieeinleitung (durchgezogene Linien) oder in eine Verlaufsbeobachtung (gestrichelte Linien).

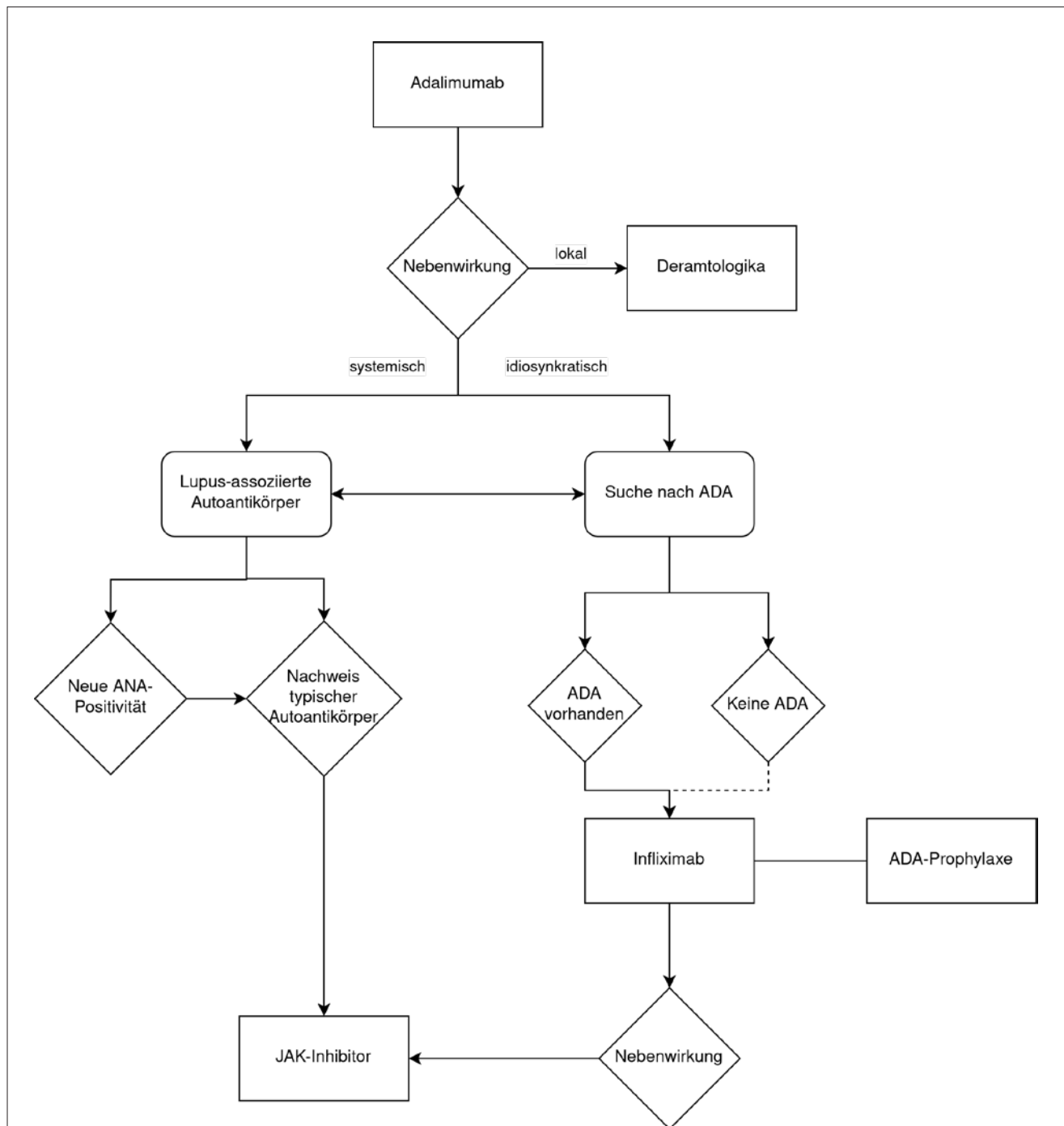


Abb. 3A: Management von Nebenwirkungen unter TNF- α -Therapie: Nebenwirkungen werden je nach Manifestation differenziert: lokale Reaktionen werden dermatologisch behandelt, während systemische oder idiosynkratische Nebenwirkungen eine weiterführende Abklärung erfordern. Diese umfassen die Testung auf Lupus-assoziierte Autoantikörper und die Suche nach Entwicklung neutralisierender Antikörper (ADA, «anti-drug antibodies»). Das Mutterpräparat Infliximab weist, aufgrund der murinen, chimären Struktur, das höchste Risiko (25 % der Fälle) und Adalimumab das niedrigste Risiko (8 % aller Fälle) auf (28). Die Suche nach ADA, beispielsweise bei vermutetem Wirkverlust oder unerklärlichen Nebenwirkungen, sollte grundsätzlich durchgeführt und das Präparat bei Nachweis umgehend sistiert werden. Bei deren Nachweis erfolgt die Umstellung auf Infliximab mit begleitender Prophylaxe. Eine Risikoabschätzung bzgl. ADA lässt sich mittels HLA-Typisierung des Risiko-Allels DQA1*05 durchführen und hat Eingang in den klinisch-immunologischen Alltag gefunden (29). Bei Infliximab-Infusionen oder bei Trägern von Risiko-Allelen setzen wir in absteigender Häufigkeit und in niedrigen Dosierungen MTX, AZA oder in Ausnahmefällen auch PDN als sogenannte ADA-Prophylaxe gleichzeitig zur TNF-Blockade ein. Eine glücklicherweise seltene, aber oft zitierte Sorge betrifft das Auftreten von Medikamenten-induzierten Erkrankungen (SLE, MS). Während beim SLE für gewöhnlich lediglich immunserologische Konstellationen ohne Lupus-typische klinische Manifestationen auftreten, können demyelinisierende Läsionen von MS-typischen, klinischen Symptome begleitet sein. Beide Nebenwirkungen sind jedoch insgesamt benigne und heilen nach Therapiestopp innerhalb von Wochen bis Monaten, gelegentlich mithilfe systemischer Steroide zur Beschleunigung, ab (30, 31). Interessanterweise treten diese iatrogenen Manifestationen vor allem bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und bei Patienten auf, bei denen nicht regelmässig und proaktiv nach ADA gesucht wurde (32). Die Aufklärung über diese Aspekte sollte grundsätzlich Gegenstand der sorgfältigen Patientenaufklärung bei TNF-Inhibition sein. Bei persistierenden Nebenwirkungen unter Infliximab wird auf JAK-Inhibitoren gewechselt.

