

# Hautsarkoidose behandelt mit dem Organtransplantationsmedikament Sirolimus: Studie

Die Behandlung reduzierte oder beseitigte Hautgranulome; Die Vorteile hielten über ein Jahr an  
Dr. Steve Bryso, 31. Januar 2024

Ein immunsuppressives Medikament, das zur Verhinderung der Abstoßung von Organen nach einer Transplantation eingesetzt wird, hat in einer kleinen klinischen Studie bei den meisten Patienten die kutane Sarkoidose, eine Form der Sarkoidose der Haut, erfolgreich behandelt. Sirolimus, das einen Signalweg namens mTOR unterdrückt, verringerte oder beseitigte Hautgranulome, und seine Vorteile hielten nach vier Monaten täglicher oraler Behandlung mehr als ein Jahr lang an. Granulome sind die Klumpen entzündungsfördernder Immunzellen, die die Sarkoidose charakterisieren und vorantreiben. Die Daten der Pilotstudie wurden in *The Lancet Rheumatology* unter dem Titel "Efficacy and safety of mTOR inhibition in cutaneous sarcoidosis: a single-center trial" veröffentlicht.

"Wir vermuten, dass die mTOR-Hemmung im Gegensatz zu Breitband-Immunsuppressiva sowohl auf Immun- als auch auf Nicht-Immunzellen in Granulomen abzielt, was ein Wiederauftreten von Gewebegranulomen verhindert", sagte Dr. Georg Stary in einer Pressemitteilung der Universität. Stary war der Hauptautor der Studie und ist Professor an der Universitätsklinik für Dermatologie der Medizinischen Universität Wien.

Die Forscher planen, eine größere, multizentrische Studie durchzuführen, um die Vorteile von Sirolimus bei kutaner Sarkoidose zu bestätigen und seine Wirksamkeit in der Lunge weiter zu testen, die häufig von Sarkoidose betroffen ist. "Angesichts der Seltenheit der Sarkoidose und der Tatsache, dass mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus nicht mehr patentiert sind, ist das Forschungsinteresse der Industrie begrenzt", sagt Stary, der auch Adjunct Principal Investigator am CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften in Wien ist.

Die vielversprechenden Ergebnisse dieser Pilotstudie unterstreichen "die Bedeutung von Prüfärzten initiierten Studien und akademischer Forschung", sagte Stary. Häufige Hautbakterien können laut Studie die Bildung von Granulomen bei Sarkoidose auslösen.

Behandlung von Sarkoidose der Haut. Bei der kutanen Sarkoidose bilden sich Granulome in der Haut. Zu den Symptomen gehören ein Ausschlag mit rötlich-violetten Beulen, normalerweise an den Knöcheln oder Schienbeinen, die sich empfindlich anfühlen können, und/oder Hautläsionen an Wangen, Nase und Ohren.

Zu den Behandlungen gehören Cremes mit Kortikosteroiden, einem entzündungshemmenden und immunsuppressiven Medikament. Kortikosteroid-Tabletten zum Einnehmen, wie z. B. Prednison, werden in schwereren Fällen eingesetzt, aber die Langzeitbehandlung ist mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden. Andere immunsuppressive Therapien können verschrieben werden, wenn die Erkrankung nicht auf Kortikosteroide anspricht

Sirolimus, auch bekannt als Rapamycin und unter anderem als Rapamune verkauft, wird verwendet, um eine Organabstoßung nach einer Transplantation zu verhindern. Es zielt auf den mTOR-Signalweg ab, der an entzündlichen Immunreaktionen und der Bildung von Granulomen bei Sarkoidose beteiligt ist.

Da keine klinische Studie veröffentlicht wurde, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Sirolimus bei Sarkoidose-Patienten zu untersuchen, und es keine Beweise gibt, die die Anwendung als Creme bei Hautsarkoidose unterstützen, führten die Forscher eine kleine, monozentrische Studie (EudraCT 2017-004930-27) durch, um Sirolimus bei 16 Erwachsenen (10 Frauen, sechs Männer) mit persistierender, aktiver, kutaner Sarkoidose zu testen, die nicht auf Kortikosteroide ansprachen. Die Studie wurde vom Wiener Wissenschafts- und Technologiefonds gefördert. Die Teilnehmer erhielten nach dem Zufallsprinzip entweder 0,1 %iges topisches Sirolimus in Vaseline oder Vaseline allein als Placebo, zweimal täglich über vier Monate. Nach einer einmonatigen Auswaschphase ohne Behandlung erhielten alle Teilnehmer eine 6-mg-Ladedosis einer oralen Sirolimus-Lösung, gefolgt von einer täglichen Dosis von 2 mg für weitere vier Monate. Das Hauptziel der Studie war die Veränderung der kutanen Sarkoidose-Krankheitsaktivität nach einer topischen oder oralen systemischen (körperweiten) Behandlung, die anhand des kutanen Sarkoidose-Aktivitäts- und Morphologie-Index (CSAMI) gemessen wurde. Höhere Punktzahlen bedeuten eine Verschlechterung der Hautsymptome, und ein Rückgang um mindestens 5

Punkte wurde als relevante klinische Verbesserung angesehen. Nach viermonatiger topischer Behandlung gab es keinen signifikanten Unterschied in den CSAMI-Werten zwischen Sirolimus und der Placebogruppe.

Wirksamkeit der oralen Behandlung. Von den 12 Patienten, die mit oralem Sirolimus begannen, beendeten 10 (83%) die viermonatige Behandlungsperiode. Im Gegensatz zur topischen Behandlung senkten vier Monate systemischer Sirolimus die CSAMI-Werte signifikant und zeigten eine Verbesserung der Hautsymptome. Sieben Patienten (70 %) zeigten einen Rückgang des CSAMI-Scores um mindestens 5 Punkte (Responder), wobei die Hautläsionen bei drei von ihnen vollständig abheilten. Das Ansprechen auf die Behandlung trat bei verschiedenen Arten von Läsionen auf. Die Responder stellten fest, dass ihre Hautgranulome an Größe abnahmen, wobei vier nach der Behandlung keine Granulome zeigten und drei eine erhebliche Größenreduktion aufwiesen. Bei drei Teilnehmern wurde keine Veränderung der Granulomgröße beobachtet. Außerdem wurde eine verminderte mTOR-Aktivität in Hautzellen von antwortenden Teilnehmern festgestellt, "was darauf hindeutet, dass Sirolimus direkt auf Gewebegränulome wirken könnte". Die Verbesserungen hielten nach Beendigung der Behandlung während der kurzfristigen Nachbeobachtung (zwei Monate) und der langfristigen Nachbeobachtung von bis zu zwei Jahren an, wobei keine Sarkoidose-Schübe berichtet wurden. Während die Bewertungen der Lebensqualität auf eine Verbesserung der kurzfristigen Nachsorge hindeuteten, reduzierte die Behandlung die Müdigkeit nicht.

Es wurden keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der topischen Behandlung berichtet. Die häufigsten Nebenwirkungen der systemischen Behandlung waren leichte Hautreaktionen (42 %) und erhöhte Werte von Triglyceridfetten (17 %) und Zucker im Blut (17 %). Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen oder Todesfälle berichtet.

"Unsere Studie liefert wertvolle Erkenntnisse über das Ansprechen auf die Behandlung mit Sirolimus bei verschiedenen [Läsionen] der kutanen Sarkoidose und deren Wirkung auf das Granulomgewebe", schreiben die Wissenschaftler. "Sie spricht sich dafür aus, dass die Anwendung von mTOR-Inhibitoren bei granulomatösen Entzündungen in größeren [angemessen kontrollierten] klinischen Studien untersucht werden sollte."