



Neuer therapeutischer Ansatz zur Behandlung von Sarkoidose Utl.: Therapie mit Inhibitor eines bestimmten Signalwegs bei Behandlung von Granulomen der Haut erfolgreich

(Wien, 23. Jänner 2024) Ein Forschungsteam unter der Leitung von Georg Stary (Medizinische Universität Wien und CeMM) hat einen neuen Ansatz zur Behandlung der entzündlichen Erkrankung Sarkoidose identifiziert. Die Hemmung eines bestimmten Signalwegs zeigte in einer klinischen Studie deutliche Erfolge bei der Behandlung von Granulomen in der Haut. Das eröffnet neue therapeutische Wege für Sarkoidose und ähnliche entzündliche Erkrankungen. Die Ergebnisse wurden aktuell im Journal Lancet Rheumatology veröffentlicht.

Sarkoidose ist eine schwer zu behandelnde entzündliche Erkrankung, die etwa 15 bis 20 von 100.000 Menschen betrifft. Bei dieser Erkrankung bilden sich in den betroffenen Organen winzige Ansammlungen von entzündlichen Zellen, die als Granulome bezeichnet werden. Diese Granulome können das normale Gewebe beeinträchtigen und zu Entzündungen und Fibrose führen, was schlussendlich die Funktionstüchtigkeit betroffener Organe einschränkt.

In ihrer Studie richteten die Forscher:innen der MedUni Wien sowie des CeMM (Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften) ihre Aufmerksamkeit auf mögliche neue Therapieansätze der Sarkoidose. Sie wählten den mTOR-Signalweg (mechanistic target of rapamycin), der dafür bekannt ist, den Stoffwechsel und das Wachstum in vielen Zelltypen zu regulieren, da eine mTOR-Aktivierung in Granulomen von Patient:innen aus verschiedenen Geweben beobachtet wurde. 16 Patient:innen mit Granulomen der Haut und anderen Organen wurden in eine klinische Studie an der Universitätsklinik für Dermatologie eingeschlossen.

Dabei setzten die Forscher:innen den mTOR-Inhibitor Sirolimus ein, der 1999 erstmals zur Verhinderung von Organabstoßungen nach Nierentransplantationen zugelassen wurde. Er hatte sich in präklinischen Modellen der Sarkoidose bereits als vielversprechend erwiesen.

Teilweise vollständige Remission der Symptome

Sirolimus wurde zunächst topisch (als Creme) und dann systemisch (als orale Lösung) verabreicht und dessen Wirkung auf die Hautgranulome beobachtet. Die topische Behandlung erwies sich als erfolglos, vielleicht weil die Granulome – kompakte Strukturen in der Haut – nur schwer von der Oberfläche aus zu durchdringen sind. Im Gegensatz dazu war die systemische Behandlung bei 7 von 10 Patient:innen, welche die Studie komplett beendeten, erfolgreich, und bei einigen kam es nach einer viermonatigen Behandlung sogar zu einer vollständigen Rückbildung und bis zu zwei Jahre später zu keinem Wiederauftreten. Interessanterweise wiesen die Patient:innen, die auf die systemische Behandlung ansprachen,



eine höhere mTOR-Expression in ihren Granulom-Fibroblasten auf als jene Patient:innen, bei denen dies nicht der Fall war. "Wir vermuten, dass die mTOR-Hemmung im Gegensatz zu breit angelegten Immunsuppressiva sowohl auf Immun- als auch auf Nicht-Immunzellen in Granulomen abzielt und damit eine erneute Ausbildung von Granulomen unterbinden kann", schließt Studienleiter Georg Sary.

Multizentrische Studie soll Ergebnisse bestätigen

Die klinische Studie deutet auch auf eine Wirkung der systemischen Behandlung auf Granulome in anderen lebensnotwendigen Organen hin, obwohl es aufgrund der geringen Patientenzahl schwierig ist, konkrete Schlussfolgerungen zu ziehen. Die Forscher:innen planen nun eine multizentrische klinische Studie mit mehr Patient:innen, um die Hautergebnisse zu bestätigen und die Wirksamkeit des Medikaments vor allem bei Lungenbeteiligung, die bei 90 Prozent der Sarkoidose-Betroffenen vorhanden ist, weiter zu testen. „Angesichts der Seltenheit der Sarkoidose und der Tatsache, dass mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus nicht mehr patentiert sind, ist das Forschungsinteresse der Industrie begrenzt. Dies zeigt, wie wichtig von Forschern initiierte Studien und akademische Forschung sind“, betont Georg Sary und hebt den akademischen Charakter der Studie, die durch den Wiener Wissenschafts-, Forschungs- und Technologiefonds gefördert wurde, hervor.

In künftigen Arbeiten wollen die Forscher:innen die Bedeutung von mTOR aber auch anderen Signalwegen bei weiteren nicht-infektiösen granulomatösen Hauterkrankungen wie der Necrobiosis lipoidica, die häufig mit Diabetes einhergeht, untersuchen. Sary hofft, dass ihre Forschungen weitere gezielte Therapien für diese vernachlässigten Krankheiten hervorbringen werden.

Publikation: Lancet Rheumatology

Efficacy of mTOR inhibition in cutaneous sarcoidosis in a longitudinal pilot study.

Anna Redl, Konstantin Doberer, Luisa Unterluggauer, Lisa Kleissl, Christoph Krall, Carolina Mayerhofer, Bärbel Reininger, Victoria Sary, Nina Zila, Wolfgang Weninger, Thomas Weichhart, Christoph Bock, Thomas Krausgruber, Georg Sary.

Lancet Rheumatology in press.

[https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00302-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00302-8)



Rückfragen bitte an:

Mag. Johannes Angerer
**Leiter Kommunikation und
Öffentlichkeitsarbeit**
Tel.: 01/ 40 160-11501
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Mag.^a Karin Kirschbichler
Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 01/ 40 160-11505
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Medizinische Universität Wien – Kurzprofil

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit mehr als 6.000 Mitarbeiter:innen, 30 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, zwölf medizintheoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich. Die MedUni Wien besitzt mit dem Josephinum auch ein medizinhistorisches Museum.

Efficacy and safety of mTOR inhibition in cutaneous sarcoidosis: a single-centre trial

- Anna Redl, MD
- Konstantin Doberer, MD
- Luisa Unterluggauer, MD
- Lisa Kleissl, MSc
- Christoph Krall, PhD
- Carolina Mayerhofer
- et al.
- Show all authors

Published: February, 2024 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00302-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00302-8)

Summary

Background

Sarcoidosis is an inflammatory condition that can affect various organs and tissues, causing the formation of granulomas and subsequent functional impairment. The origin of sarcoidosis remains unknown and there are few treatment options. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) activation is commonly seen in granulomas of patients across different tissues and has been shown to induce sarcoidosis-like granulomas in a mouse model. This study aimed to examine the efficacy and safety of the mTOR inhibitor sirolimus as a treatment for cutaneous sarcoidosis.

Methods

We did a single-centre, randomised study treating patients with persistent and glucocorticoid-refractory cutaneous sarcoidosis with sirolimus at the Vienna General Hospital, Medical University of Vienna (Vienna, Austria). We recruited participants who had persistent, active, and histologically proven cutaneous sarcoidosis. We used an n-of-1 crossover design in a placebo-controlled, double-blind topical treatment period and a subsequent single-arm systemic treatment phase for 4 months in the same participants. Participants initially received either 0.1% topical sirolimus in Vaseline or placebo (Vaseline alone), twice daily. After a washout period, all participants were subsequently administered a 6 mg loading dose followed by 2 mg sirolimus solution orally once daily, aiming to achieve serum concentrations of 6 ng/mL. The primary endpoint was change in the Cutaneous Sarcoidosis Activity and Morphology Index (CSAMI) after topical or systemic treatment. All participants were included in the safety analyses, and patients having completed the respective treatment period (topical treatment or systemic treatment) were included in the primary analyses. Adverse events were assessed at each study visit by clinicians and were categorised according to their correlation with the study drug, severity, seriousness, and expectedness. This study is registered with EudraCT (2017-004930-27) and is now closed.

Findings

16 participants with persistent cutaneous sarcoidosis were enrolled in the study between Sept 3, 2019, and June 15, 2021. Six (37%) of 16 participants were men, ten (63%) were women, and 15 (94%) were White. The median age of participants was 54 years (IQR 48–58). 14 participants were randomly assigned in the topical phase and 2 entered the systemic treatment phase directly. Daily topical treatment did not improve cutaneous lesions (effect estimate -1.213 [95% CI -2.505 to 0.079], $p=0.066$). Systemic treatment targeting trough serum concentrations of 6 ng/mL resulted

in clinical and histological improvement of skin lesions in seven (70%) of ten participants (median – 7·0 [95% CI –16·5 to –3·0], $p=0\cdot018$). Various morphologies of cutaneous sarcoidosis, including papular, nodular, plaque, scar, and tattoo-associated sarcoidosis, responded to systemic sirolimus therapy with a long-lasting effect for more than 1 year after treatment had been stopped. There were no serious adverse events and no deaths.

Interpretation

Short-term treatment with systemic sirolimus might be an effective and safe treatment option for patients with persistent glucocorticoid-refractory sarcoidosis with a long-lasting disease-modulating effect. The effect of sirolimus in granulomatous inflammation should be investigated further in large, multi-centre, randomised clinical trials.

Funding

Vienna Science and Technology Fund, Austrian Science Fund.

To read this article in full you will need to make a payment

Article info

Publication history

Published: February 2024

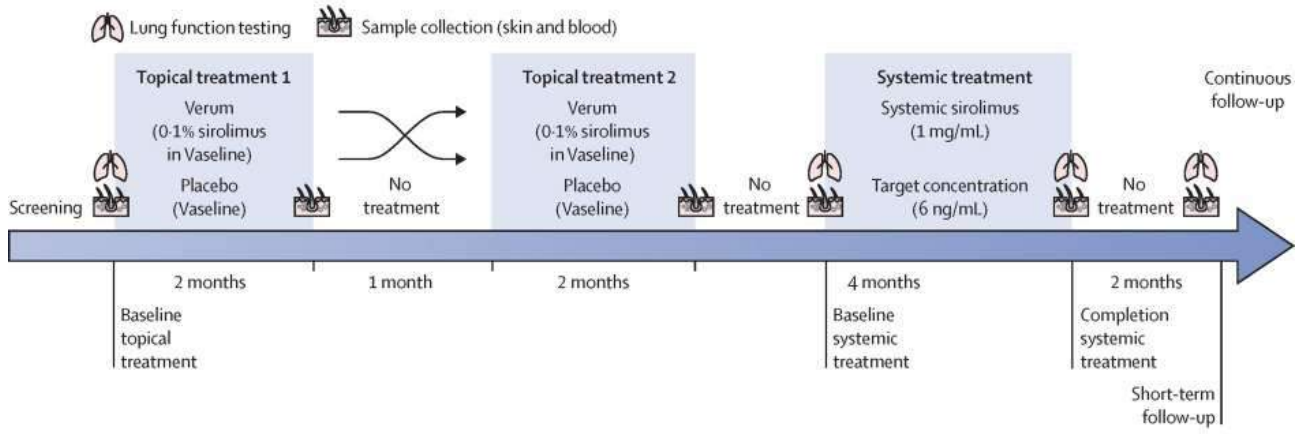
Identification

DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00302-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00302-8)

Copyright

© 2023 Elsevier Ltd. All rights reserved.

A



B

