

Erfolgreiche Therapie einer Sarkoidose mit TNF-alpha-Antagonisten

Successful Therapy of Sarcoidosis with TNF-alpha-Antagonists

Autoren

S. Heyne, C. Günther, S. Abraham, S. Beisert

Institut

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1132-6135> |

Akt Dermatol 2020; 46: 223–227

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Stefanie Heyne, Ärztin in Weiterbildung für Dermatologie, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01309 Dresden
Stefanie.Heyne@uniklinikum-dresden.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Sarkoidose ist eine Systemerkrankung, die vorwiegend die Lunge und auch die Haut betreffen kann. Charakteristisch sind erythematöse bis livide Plaques, die schmerzen können und bei Lokalisation an sichtbaren Körperbereichen zu Stigmatisierung mit Einschränkung der Lebensqualität führen können. Die Gabe von Steroiden ist die Standardtherapie, die jedoch nicht für alle Patienten ausreichend ist. Wir berichten über 2 Patienten mit kutaner Manifestation einer Sarkoidose, die erfolgreich mit TNF-alpha-Antagonisten behandelt wurden.

ABSTRACT

Sarcoidosis is a systemic disease that affects lung and skin. It is characterized by erythematous or livid plaques, which can be painful and, if localized on visible parts of the body, can lead to stigmatization with reduced quality of life. Steroids are the standard therapy, but they are not sufficient for all patients. We report on two patients with cutaneous manifestation of sarcoidosis, who experienced a significant improvement when treated with TNF-alpha antagonists.

Einleitung

Bei der Sarkoidose handelt es sich um eine benigne, autoinflammatorische Erkrankung mit nicht-verkäsender epitheloid-zelliger Granulombildung, welche nahezu alle Organe betreffen kann. Am häufigsten kommt es jedoch zu Manifestationen in der Lunge und an der Haut [2].

Die Plaques können ausgeprägte Schmerzen und bei Befall des sichtbaren Körpers eine starke Einschränkung der Lebensqualität bedingen. Die Ätiopathogenese ist nicht vollständig geklärt, es wird jedoch angenommen, dass sowohl eine genetische Veranlagung als auch Umweltfaktoren eine Rolle spielen [1–4]. Aufgrund des Mangels an Daten zur Wirksamkeit der zur Verfügung stehenden Therapien stellt die Behandlung der Sarkoidose oftmals eine therapeutische Herausforderung dar.

Kasuistiken

Fall 1

Der 49-jährige Patient wurde durch die HNO-Abteilung des Universitätsklinikums Dresden mit nicht abheilenden kutanen Infiltraten im Nasen- und Stirnbereich sowie langsam progredienten Verdickungen der Nasenschleimhaut mit Verlust des Geruchssinns nach einer Nasennebenhöhlen-Operation mit Septumplastik in unserer Hautklinik vorgestellt. Während der Operation erfolgte eine Biopsie im Bereich des Sinus ethmoidalis links. Histologisch zeigte sich eine chronische, zum Teil epitheloidzellige, granulomatöse Entzündung. Bei zudem erhöhtem Interleukin-2-Rezeptor-Wert (1166 U/ml, Norm: 223–710 U/ml) und Angiotensin-Converting-Enzyme (65 U/L, Norm: 19–58 U/L) entspricht dies einer Sarkoidosemanifestation der Nasennebenhöhlen-Schleimhäute. Ein anschließend durchgeführtes Röntgen-Thorax zeigte eine bilaterale Lymphadenopathie und im rechten Oberlappen einzelne, unscharf begrenzte, kleinfleckige Verschattungen i. S. von Sarkoidosemanifestationen. Die Lungenfunktionsuntersuchung war unauffällig.



► **Abb. 1** Unzureichend behandelte Sarkoidose bei Patient 1, Nasenvergrößerung und erythematöse Plaques.



► **Abb. 2** Unzureichend behandelte Sarkoidose bei Patient 1, Nasenvergrößerung und erythematöse Plaques.

Trotz intensiver Nasenpflege und nasaler Kortikoid-Instillation war der Wundverlauf protrahiert und der Geruchssinn nahm bei zunehmender Nasenwurzelverbreiterung (► **Abb. 1** und ► **Abb. 2**) ab, sodass durch die Rheumatologie die Einleitung einer Therapie mit Methotrexat (MTX), zunächst mit 10 mg/Woche s.c. und Dosissteigerung nach 5 Monaten auf 25 mg/Woche s.c., erfolgte. Aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen und zunehmendem Transaminasenanstieg sowie im MRT neu aufgetretenen umschriebenen Schleimhautschwellungen in den Siebbeinzellen bds. musste die Therapie nach 1 Jahr auf Azathioprin 2 mg/kg KG umgestellt werden. Hierunter zeigte sich der Befund der kutanen und nasalen Sarkoidose zunächst gebessert, auch der Geruchssinn kehrte wieder. Im Verlauf stagnierte der Befund und es bildete sich ein Zahnwurzelgranulom. Eine Hinzunahme von Hydroxychloroquin zur bisherigen Therapie mit Azathioprin führte zu keiner Verbesserung, sodass interdisziplinär eine erneute Therapieumstellung festgelegt wurde. Bei zusätzlich seit ca. 40 Jahren bestehender Plaque-Psoriasis mit vorrangiger Manifestation an den Ellenbogen- und Kniestreckseiten (► **Abb. 3**) sowie vereinzelt am Stamm, entschieden wir uns zur Einleitung einer Therapie mit dem TNF-alpha-Antagonisten Adalimumab.

Hierunter zeigte sich im Röntgen-Thorax nach wenigen Wochen eine Regredienz der Hiluslymphknotenvergrößerungen sowie narbige Residuen im rechten Oberlappen. Nach weiteren 6 Monaten kam es zudem zur Besserung der kutanen Sar-



► **Abb. 3** Psoriasismanifestation an den Kniestreckseiten des Patienten 1.

koidosemanifestationen (► **Abb. 4** und ► **Abb. 5**), der Schleimhaut-Läsionen sowie zu einer zunehmenden Abflachung der Psoriasis-Plaques (nach 6 Monaten: PASI 75%). Aufgrund eines infektgetriggerten Psoriasis-Rezidivs (PASI 18, BSA 20%) bei Angina tonsillaris wurde Adalimumab für 1 Monat auf 80 mg alle 2 Wochen erhöht, worunter sich der Befund erneut deutlich besserte (PASI 92%, ► **Abb. 6**), sodass das Therapieintervall anschließend wieder auf 40 mg alle 2 Wochen reduziert werden konnte.



► **Abb. 4** Deutliche Besserung des kutanen Sarkoidosebefundes und Verkleinerung der Nase nach Adalimumabgabe bei Patient 1.



► **Abb. 5** Deutliche Besserung des kutanen Sarkoidosebefundes und Verkleinerung der Nase nach Adalimumabgabe bei Patient 1.



► **Abb. 6** Besserung der Psoriasis vulgaris, hier an den Kniestreckseiten, bei Patient 1.

Fall 2

Eine 53-jährige Patientin stellte sich vor 10 Jahren erstmals mit vorbekannter kutaner und pulmonaler Sarkoidose vor. Im CT-Thorax zeigte sich eine ausgeprägte mediastinale sowie bilaterale Lymphadenopathie, vereinbar mit einer Sarkoidose im Stadium I. Die Lungenfunktionstestung war unauffällig. Die Hautmanifestationen betrafen v. a. die Wangen, Nase und Kinn. Eine Systemtherapie mit Prednisolon p. o. wurde ambulant über 1,5 Jahre (beginnend mit 0,5 mg/kg KG und allmählicher Reduktion) verabreicht, worunter es zunächst zu einem Abblässen des Hautbefundes kam. Während des Ausschleichens kam es jedoch zur erneuten Bildung von lividen Plaques im Gesichtsbereich und einem neuen Plaque am Oberarm rechts, sodass eine Systemtherapie mit MTX, mit Dosissteigerung bis auf 25 mg/Woche s. c., eingeleitet wurde. Hierunter besserten sich die Hautbefunde, sodass die Therapie durch den ambulanten Dermatologen nach 2 Jahren beendet wurde.

Kurze Zeit später kam es zur Exazerbation der Hautbefunde mit neuen Plaques an der Nase, den Wangen beidseits, am Kinn, zervikal rechts, an der Oberarminnenseite rechts sowie gluteal. Für die Patientin war der Befund stigmatisierend (DLQI 9/30). Die pulmonale Sarkoidose war im CT-Thorax gleichbleibend. Aufgrund des anamnestisch guten therapeutischen Ansprechens auf die MTX-Therapie wurde diese erneut, mit Steigerung bis auf 25 mg/Woche s. c., eingeleitet.

Die Patientin stellte sich nach einigen Monaten mit zunehmend infiltrierten lividen Schwellungen im Bereich der Nase (► **Abb. 7**) und damit einhergehender Nasenatmungsbehinderung sowie radiologisch leicht größenprogredienten hilären Lymphknoten vor. Es erfolgte eine Umstellung der Therapie auf Azathioprin und Hydroxychloroquin. Da sich hierunter keine Befundänderung zeigte, erfolgte die Umstellung der Therapie auf Infliximab 5 mg/kg KG i. v. alle 8 Wochen, parallel zur fortgesetzten Einnahme von Hydroxychloroquin 200 mg/Tag. Bereits einen Monat nach Beginn der Therapie mit Infliximab



► **Abb. 7** Unzureichend behandelte Sarkoidose bei Patient 2, Nasenvergrößerung und erythematöse Plaques.



► **Abb. 8** Ablassung der Erytheme unter Infliximab- und Quensylgabe bei Patient 2.

zeigte sich im Röntgen-Thorax eine Größenregredienz der hilären Lymphknoten. Die Hautmanifestationen wurden zunehmend flacher (► **Abb. 8**) und die Erytheme blassten ebenfalls langsam ab. Die Patientin gab zudem eine deutliche Besserung der Lebensqualität an (DLQI 1/30, zuvor 9/30).

Diskussion

Der langfristige Einsatz von Glukokortikoiden zur Behandlung von Sarkoidose ist mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden, daher ist eine kurzfristige Behandlung nur dann angezeigt, wenn klinische Symptome bestehen bzw. die granulomatöse Entzündung

rasch fortschreitet [12]. Um folgenschwere Nebenwirkungen von langfristigen Glukokortikoidgaben zu vermeiden, sollte bei einer chronischen Sarkoidose eine Kortison-sparende Therapie erwogen werden. Hierfür eignen sich DMARDs wie Methotrexat [5–8], Hydroxychloroquin [9] und Azathioprin [10]. Bei unzureichendem Ansprechen oder zusätzlicher Beteiligung anderer Organe können immunmodulierende Therapien, u. a. TNF-alpha-Antagonisten im Off-Label-Use eingesetzt werden. Infliximab ist hierbei das bisher am häufigsten verwendete Medikament [11–12], welches in einer Placebo-kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studie eine signifikante Verbesserung der Schuppung ($p < 0,005$) und Induration ($p < 0,01$) in Woche 24 im Vergleich zur Placebo-Gruppe aufzeigte [13]. Auch die Anwendung von Adalimumab wird in vielen Fällen in der Literatur berichtet [14–16].

Die von uns vorgestellten Kasuistiken zeigen eindrucksvoll den erfolgreichen Einsatz von TNF-alpha-Antagonisten bei kutaner und pulmonaler Sarkoidose. Die genannten Ergebnisse unterstützen den Einsatz von TNF-alpha-Antagonisten zur Behandlung der unter konventioneller Therapie refraktären Sarkoidose und unterstreichen die Notwendigkeit zukünftiger prospektiver Studien.

Interessenkonflikt

S. B. erhielt Referentenhonorare von AbbVie, MSD und ist Adboard-Mitglied bei AbbVie. Die anderen Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Smoking, obesity and risk of sarcoidosis: a population-based nested case-control study. *Respir Med* 2016; 120: 87–90
- [2] Chen ES, Moller DR. Etiology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29: 365–377
- [3] Brito-Zerón P, Sellarés J, Bosch X et al. Epidemiologic patterns of disease expression in sarcoidosis: age, gender and ethnicity-related differences. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: 380–388
- [4] Ungprasert P, Ryu JH, Matteson EL. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019; 3: 358–375
- [5] Lower EE, Baughman RP. The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. *Am J Med Sci* 1990; 299: 153–157
- [6] Webster GF, Razsi LK, Sanchez M et al. Weekly low-dose methotrexate therapy for cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 451–454
- [7] Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17: 60–66
- [8] Vucinic VM. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 470–476
- [9] Zic JA, Horowitz DH, Arzubiaiga C et al. Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine: review of the literature. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1034–1040

- [10] Murata M, Sugimoto M, Yokota Y et al. Efficacy of additional treatment with azathioprine in a patient with prednisolone-dependent gastric sarcoidosis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10471–10476
- [11] Haley H, Cantrell W, Smith K. Infliximab therapy for sarcoidosis (lupus pernio). *Br J Dermatol* 2004; 150: 146–149
- [12] Heidelberger V, Ingen-Housz-Oro S, Marquet A et al. Efficacy and tolerance of anti-tumor necrosis factor α agents in cutaneous sarcoidosis: a French study of 46 cases. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 681–685
- [13] Buaghman RP, Judson MA, Lower EE. Infliximab for chronic cutaneous sarcoidosis: a subset analysis from a double-blind randomized clinical trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2016; 32: 289–295
- [14] Heffernan MP, Smit DI. Adalimumab for treatment of cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2006; 142: 17–19
- [15] Kamphuis LS, Lam-Tse WK, Dik WA et al. Efficacy of adalimumab in chronically active and symptomatic patients with sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1214–1216
- [16] Sweiss NJ, Noth I, Mirsaeidi M et al. Efficacy results of a 52-week trial of adalimumab in the treatment of refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 46–54