

4. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;128(1):202–9.
5. Dema B, Charles N, Pellefigues C, Ricks TK, Suzuki R, Jiang C, et al. Immunoglobulin E plays an immunoregulatory role in lupus. *J Exp Med* 2014;211(11):2159-68.
6. Kortekaas-Krohn I, Badloe FMS, Herrmann N, Maintz L, De Vriese S, Ring J, et al. Immunoglobulin E auto-antibodies in atopic dermatitis associate with type-2 comorbidities and the atopic march. *Allergy* 2023; 78(12):3178-92.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10308>

Anna Redl, Georg Stary

## Langanhaltender Therapieerfolg durch Hemmung von mTOR bei kutaner Sarkoidose

Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, Wien, Österreich

Redl A, Doberer K, Unterluggauer L, Kleissl L, Krall C, Mayerhofer C, et al. Efficacy and safety of mTOR inhibition in cutaneous sarcoidosis: a single-centre trial. *Lancet Rheumatol.* 2024;6(2):e81–e91.

Die kutane Sarkoidose ist eine entzündliche Erkrankung, in der es zur Ansammlung von Immunzellen und Strukturzellen in der Haut kommt, welche sich zu Granulomen organisieren. Das Zusammenspiel dieser Zellen führt zu einer chronischen Entzündung, die zu einer Vielfalt an klinischen Bildern führen kann, unter anderem Papeln, Knoten oder Plaques unterschiedlicher Formen und Farben, die an verschiedensten Regionen des Körpers auftreten können. Diese Hautveränderungen können mit oder ohne Begleitsymptomatik wie z.B. Juckreiz und Schmerzen einhergehen. Bei einer Lokalisation im Gesicht, wie beim Lupus pernio, einer seltenen Unterform der kutanen Sarkoidose, steht vor allem der soziale Leidensdruck im Vordergrund. Die Sarkoidose kann auf die Haut begrenzt sein, oder auch andere Organe wie die Lunge oder die Augen betreffen. Topische oder systemische Glukokortikoide werden als Therapie der 1. Wahl eingesetzt. Kortisonsparende Immunmodulatoren, wie Hydroxychloroquin oder Doxycyclin, oder auch potentere Immunsuppressiva (z.B. Methotrexat oder TNF-Alpha-Hemmer) können ebenso zur Behandlung der kutanen Sarkoidose angewendet werden. Neuere Daten haben auch eine Wirksamkeit von Tofacitinib, einem Jak1/3 Hemmer, gezeigt<sup>1</sup>. In unserer klinischen Studie haben wir die Sicherheit und Effektivität von Rapamune® (Sirolimus), einem zugelassenen mTOR-Inhibitor, bei kutaner Sarkoidose in einer topischen und einer systemischen Applikation getestet.

Anna Redl, Georg Stary

## Long-lasting therapeutic success through inhibition of mTOR in cutaneous sarcoidosis

Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria.

Redl A, Doberer K, Unterluggauer L, Kleissl L, Krall C, Mayerhofer C, et al. Efficacy and safety of mTOR inhibition in cutaneous sarcoidosis: a single-centre trial. *Lancet Rheumatol.* 2024;6(2):e81–e91.

Cutaneous sarcoidosis is an inflammatory disease in which immune cells and structural cells accumulate in the skin and organize themselves into granulomas. Interactions among these cells lead to chronic inflammation, which can result in a variety of clinical pictures, including papules, nodules, or plaques, that can display a variety of colors and shapes and can occur in different regions of the body. These skin changes can occur without accompanying symptoms, but can also be accompanied by itching and pain. When localized on the face, as in lupus pernio, a rare subtype of cutaneous sarcoidosis, the main concern is social distress. Sarcoidosis can be limited to the skin or also affect other organs such as the lungs or eyes. Topical or systemic glucocorticoids are used as the first-line treatment of choice. Cortisone-sparing immunomodulators, such as hydroxychloroquine or doxycycline, or more potent immunosuppressants (e.g., methotrexate or TNF-alpha inhibitors) can also be used to treat cutaneous sarcoidosis. Recent data have also shown the efficacy of tofacitinib, a Jak1/3 inhibitor<sup>1</sup>. In our clinical trial, we tested the safety and efficacy of Rapamune® sirolimus, an approved mTOR inhibitor, in cutaneous sarcoidosis as a topical and systemic application.

Unsere Studie wurde in zwei Teile gegliedert: zunächst führten wir eine placebokontrollierte, randomisierte topische Anwendung durch, gefolgt von einer nicht-kontrollierten systemischen Anwendung in denselben Teilnehmern. Insgesamt konnten wir 17 Patienten in unsere Studie einschließen, die alle eine histologisch verifizierte kutane Sarkoidose aufwiesen. Alle Teilnehmer sprachen zuvor nur unzureichend auf lokale oder systemische Glukokortikoide an. Die Teilnehmer wurden anfänglich in zwei Gruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt Rapamune® 0,1% in Vaseline, zweimal täglich auf einem betroffenen Areal von 10 cm Durchmesser; der anderen Gruppe wurde Placebo in Form von reiner Vaseline topisch verabreicht. Nach zwei Monaten und einer einmonatigen Therapiepause erhielten die Teilnehmer die jeweils andere Lokaltherapie für erneute zwei Monate. Dabei stellten wir fest, dass die lokale

Our study was divided into two parts: First, we conducted a placebo-controlled, randomized topical application, followed by a non-controlled systemic application in the same participants. In total, we were able to include 17 patients in our study, all of whom had histologically verified cutaneous sarcoidosis. All participants had previously shown an inadequate response to local or systemic glucocorticoids. Participants were initially randomized into two groups. One group received Rapamune® 0.1% in petrolatum, applied twice daily to an affected area 10 cm in diameter; the other group was given a placebo topically in the form of pure petrolatum. After two months and a one-month break in therapy, the participants received the other topical therapy for another two months. We found that participants who received the topical applica-



Abbildung 1. Klinisches Bild verschiedener Studienteilnehmer vor Therapie (links) und nach 4 Monaten Systemtherapie mit Rapamune® (rechts). Bildrechte: Medizinische Universität Wien

Figure 1: Clinical picture of various study participants before therapy (left) and after 4 months of systemic therapy with Rapamune® (right). Copyright: Medical University of Vienna

Anwendung keine Verbesserung der Hautveränderungen im Vergleich zur Placeboanwendung zeigte.

Nach einer Therapiepause von einem Monat erhielten alle Teilnehmer eine systemische Therapie mit Rapamune® (2 mg/Tag, Zielspiegel: 6 ng/mL) über einen Zeitraum von vier Monaten. Nach diesen vier Monaten konnten wir bei 7 von 10 Teilnehmern eine signifikante Verbesserung der Hautveränderungen feststellen (Abbildung 1). Gleichzeitig beobachteten wir auf histologischer Ebene eine deutliche Reduktion der Granulome in der Dermis sowie eine Verringerung der Anzahl von Immun- und Strukturzellen. Dieser Therapieeffekt war langanhaltend, sodass die Teilnehmer, die initial auf den Wirkstoff angesprochen hatten, bis zu zwei Jahre nach Beendigung der Therapie kein Lokalrezidiv zeigten. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Die Nebenwirkungen waren mild und selbstlimitierend und umfassten unter anderem milde gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe sowie Hautveränderungen wie Akne oder Lymphödeme und diskrete Veränderungen der neutrophilen Granulozyten im Blutbild.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass eine Systemtherapie mit Rapamune® über einen Zeitraum von 4 Monaten einen signifikanten und langanhaltenden therapeutischen Effekt bei der kutanen Sarkoidose hat. Wir empfehlen eine zeitlich beschränkte Therapie mit Rapamune® als neuen Behandlungsansatz bei Patienten mit einer vordergründig kutanen Manifestation der Sarkoidose. Diese soll bei Patienten mit fehlendem Ansprechen auf Glukokortikoide angewendet werden und somit eine Langzeit-Immunsuppression, die mit einem entsprechenden Risiko von Nebenwirkungen verbunden ist, vermeiden.

**Korrespondenz:** georg.stary@meduniwien.ac.at

Kommentar:

Die Ära der unspezifischen Immunsuppression mit Chloroquin und Kortikoiden in der Behandlung der kutanen Sarkoidose neigt sich dem Ende zu. Mit der Welle an JAK-Inhibitoren und jetzt auch mTOR-Inhibition baut sich ein potentes Armamentarium an Therapieoptionen auf. Die Umsetzung ist ein sehr schönes Beispiel für die Fähigkeiten der seltenen Spezies der „clinician scientists“ in der Dermatologie.

**Korrespondenz:** editors@skinonline.at

**Literatur:**

1. Damsky W, Wang A, Kim DJ, Young BD, Singh K, Murphy MJ, et al. Inhibition of type 1 immunity with tofacitinib is

tion showed no improvement in skin changes compared to those who received the placebo application.

After a therapy break of one month, all participants received systemic therapy with Rapamune® (2 mg/day, target level: 6 ng/ml) over a period of four months. After these four months, we observed a significant improvement in skin lesions in 7 out of 10 participants (Figure 1). At the same time, we observed a significant reduction in the number of granulomas in the dermis and a reduction in the number of immune and structural cells at the histological level. This therapeutic effect was long-lasting, so that the participants who had initially responded to the active substance showed no local recurrence up to two years after the end of therapy. No serious adverse events occurred. The side effects were mild and self-limiting and included mild gastrointestinal symptoms such as diarrhea, skin changes such as acne or lymphedema, and discrete changes in neutrophil granulocytes in the blood count.

In summary, we were able to show that systemic therapy with Rapamune® over a period of 4 months has a significant and long-lasting therapeutic effect in cutaneous sarcoidosis. We propose a time-limited therapy with Rapamune® as a new treatment approach for patients with a superficial cutaneous manifestation of sarcoidosis. This should be used in patients who do not respond to glucocorticoids in order to avoid long-term immunosuppression, which is associated with a corresponding risk of side effects.

**Correspondence:** georg.stary@meduniwien.ac.at

Commentary:

The era of non-specific immunosuppression with chloroquine and corticosteroids in the treatment of cutaneous sarcoidosis is coming to an end. A potent collection of therapeutic options is emerging with the wave of JAK inhibitors, as well as mTOR inhibitors. The implementation is a very good example of the achievements provided by the rare species of “clinician scientists” in dermatology.

**Correspondence:** editors@skinonline.at

associated with marked improvement in longstanding sarcoidosis. Nat Commun. 2022;13(1):3140.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10309>