



Einsatz von Sirolimus, einem mTOR-Inhibitor, zur Behandlung von Sarkoidose in mehreren Systemen

Liam McGuire¹ · Roxxy Brown² · Angeliki Asimaki¹ 

Eingegangen: 23. Juni 2025 / Angenommen: 11. September 2025
 © Die Autoren 2025

Zusammenfassung

Sarkoidose ist eine heterogene, multisystemische granulomatöse Erkrankung mit einer stark variierenden Inzidenz (5–40/100.000) und einer unverhältnismäßig hohen Mortalitätsrate bei Patienten mit Lungenfibrose oder Herzbeteiligung. Die derzeitigen Behandlungsstrategien sind jedoch symptomatisch, nicht immer wirksam und mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Präklinische Mausmodelle der Sarkoidose haben gezeigt, dass eine abnorme mTORC1-Aktivierung die durch Makrophagen verursachte Entzündung fördert und die autophagische Clearance stört, wodurch die Granulombildung aufrechterhalten wird. Sirolimus, ein selektiver mTORC1-Inhibitor, stellt die Autophagie und die Makrophagenfunktion wieder her und bietet somit einen gezielten therapeutischen Ansatz. Hier präsentieren wir die erste umfassende Übersicht über alle bekannten klinischen Fälle der Anwendung von Sirolimus bei verschiedenen Formen der Sarkoidose. Alle untersuchten Studien deuten darauf hin, dass Sirolimus eine wirksame und dennoch sichere, auf den Mechanismus abzielende Therapie für Patienten mit Sarkoidose sein kann, die auf herkömmliche pharmakologische Interventionen nicht ansprechen.

Schlüsselwörter Sarkoidose · Sirolimus · mTOR

Abkürzungen

BMD	Knochenmineraldichte
CS	Herz-Sarkoidose
Cx43	Connexin43
EF	Ejektionsfraktion
FKBP12	FK506-bindendes Protein 12
FTG-PET	Fludeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
HF	Herzinsuffizienz
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
IV	Intravenös
LAM	Lymphangioliomyomatose LVEF
	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT	Magnetresonanztomographie mTOR
	Mammalisches Ziel von Rapamycin
NFκB	Kernfaktor Kappa Beta
SCD	Plötzlicher Herztod
TNFα	Tumornekrosefaktor alpha

TSC1/2	Tuberöse Sklerose ½ VT
	Ventrikuläre Tachykardie
WES	Gesamtexomsequenzierung

Einleitung

Die Sarkoidose ist eine multisystemische, immunvermittelte Entzündungskrankheit, die durch die Ansammlung von Granulomen in mehreren Organen des Körpers gekennzeichnet ist. Granulome sind kompakte Ansammlungen von Lymphozyten und Makrophagen, die sich zu Epithelzellen differenzieren haben und Fibrose, Narbenbildung und Organversagen verursachen können [1, 2]. Die genaue Ätiologie der Sarkoidose ist weitgehend unbekannt; in bestimmten Fallberichten wurden Mutationen in Genen identifiziert, die an der mTOR-Signalübertragung (mammalian target of rapamycin) und der Autophagie beteiligt sind, jedoch bleibt die zugrunde liegende Pathologie der meisten Fälle ungeklärt [1–4].

Die Sarkoidose ist sehr heterogen. Obwohl sie in bis zu 90 % der Fälle die Lunge befällt, kann sie auch das Lymphsystem, die Haut, das Herz und den Kehlkopf befallen und sich nach einer Organtransplantation in der Niere und Leber entwickeln [5]. Die kardiale Sarkoidose (CS) ist gekennzeichnet durch entzündliche granulomatöse Infiltrationen im Herzen, progressive interstitielle, perivaskuläre Fibrose und diastolische Dysfunktion bei erhaltener Ejektionsfraktion (EF). Sie ist lebensbedrohlich, wenn sie zu spät diagnostiziert und unbehandelt bleibt

Der stellvertretende Herausgeber Guoping Li hat die Überprüfung dieses Artikels überwacht.

✉ Angeliki Asimaki aasimaki@sgul.ac.uk

¹ Institut für Herz-Kreislauf- und Genomforschung, Fakultät Gesundheits- und Medizinwissenschaften, City St. George's, Universität London, Cranmer Terrace, SW17 0RE London, Vereinigtes Königreich

² Strata Medical Research, North Miami, Florida, USA

und kann zu Herzfibrose, Arrhythmien und plötzlichem Herztod (SCD) führen [3].

Obwohl eine Herzbeteiligung nur bei 5 % bis 7 % der Fälle von systemischer Sarkoidose berichtet wurde, scheint bei der postmortalen Untersuchung das Herz in 25 % bis 58 % der Fälle betroffen zu sein [3]. Patienten mit systemischer Sarkoidose und CS haben eine schlechtere Prognose als Patienten ohne Herzbeteiligung. Insbesondere Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter EF haben eine schlechte Prognose mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 19 % bis 53 % ohne Herztransplantation [6].

Die Prävalenz der Sarkoidose variiert weltweit stark, von 1–5 pro 100.000 in Teilen Asiens bis zu 140–160 pro 100.000 in Schweden und Kanada [7]. In den Vereinigten Staaten weisen nicht-hispanische schwarze Patienten die höchste Inzidenz und Prävalenz von Sarkoidose auf [7], insbesondere schwarze amerikanische Frauen, bei denen die Inzidenz von 1995 bis 2007 bei 71 pro 100.000 lag [8]. Soziale und umweltbedingte Faktoren spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Sarkoidose. Systemischer und struktureller Rassismus in den USA wurde mit erhöhten Sarkoidose-Raten in der schwarzen Bevölkerung in Verbindung gebracht, wo schlechte Wohn- und Arbeitsbedingungen die Exposition gegenüber potenziellen Sarkoidose-Auslösern erhöhen können [7]. Darüber hinaus kam es nach der Katastrophe im World Trade Center im Jahr 2001 zu einem signifikanten Anstieg von sarkoidoseähnlichen granulomatösen Lungenerkrankungen bei Rettungskräften der New Yorker Feuerwehr im Vergleich zu nicht exponierten Personen [1].

Aktuelle Therapielandschaft

Derzeit gibt es keine Heilung für Sarkoidose, und die derzeit verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten zielen nur auf die Kontrolle der Symptome ab [3]. In der Regel sind Kortikosteroide, vor allem Prednison und sein Derivat Prednisolon, die erste Wahl bei der Behandlung [9]. Kortikosteroide werden zur Behandlung einer Vielzahl von Autoimmun-, Allergie- und Entzündungserkrankungen wie Asthma, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, rheumatoider Arthritis und Morbus Crohn eingesetzt [10]. Sie sind synthetische Analoga der natürlich vorkommenden Steroidhormone, die von der Nebennierenrinde produziert werden, und umfassen die Glukokortikoide, die immunsuppressive und entzündungshemmende Wirkungen haben [10].

Erstlinienmedikamente werden häufig mit steroidsparenden Zweitlinienmedikamenten wie Methotrexat, Azathioprin, Leflunomid und Mycophenolat kombiniert [1, 9–12]. Diese Medikamente wirken zwar ebenfalls immunsuppressiv, haben jedoch im Vergleich zu Kortikosteroiden weniger Nebenwirkungen [9]. Methotrexat ist das am häufigsten verschriebene Zweitlinienmittel [9, 11] und induziert Autophagie durch Hemmung der Nukleinsäure- und Aminosäuresynthese [1, 9]. 20–40 % der Patienten sprechen nicht auf Methotrexat an, und die Behandlung kann bis zu 6 Monate dauern, bevor eine Reaktion zu beobachten ist [9, 11]. Azathioprin reguliert die Autophagie durch Reduzierung der mTORC1-Signalübertragung hoch [1]. Es hat eine ähnliche Wirksamkeit wie Methotrexat und hat sich in mehreren Studien als wirksames steroidsparendes Mittel erwiesen [9, 11].

Es stehen auch Medikamente der dritten Wahl zur Verfügung, wie Infliximab und Adalimumab, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-a)-Hemmer, die sich alle in klinischen Studien als wirksam erwiesen haben [13, 14]. In einer Studie, in der 26 Patienten mit Multiorgan-Sarkoidose über einen längeren Zeitraum (bis zu 85 Monate) mit Infliximab behandelt wurden, zeigten 58,5 % eine anhaltende Remission oder Besserung [15]. Ihre Wirksamkeit ist jedoch nach wie vor nicht ganz überzeugend. Eine aktuelle Cochrane-Übersichtsarbeit ergab, dass Patienten, die mit Adalimumab und Infliximab behandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant höhere Anzahl von unerwünschten Ereignissen aufwiesen [16]. Eine andere Studie berichtete, dass 90 Patienten, die verschiedene Anti-TNF-a-Therapien erhielten (Etanercept: 59 %, Adalimumab: 23 % und Infliximab: 18 %), alle sarkoidoseähnliche Läsionen entwickelten, die auf die Anti-TNF-a-Therapie zurückgeführt wurden [17]. Calcineurin-Inhibitoren wie Cyclosporin und Tacrolimus werden auch nach Organtransplantationen eingesetzt [2].

Einschränkungen der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten

Sarkoidose ist eine chronische Erkrankung, die eine Langzeittherapie erfordert. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, die langfristigen Nebenwirkungen potenzieller Behandlungspläne zu berücksichtigen. Mehrere Studien belegen, dass eine Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden sowie die Einnahme hoher Dosen eine Vielzahl negativer Nebenwirkungen haben [3, 9–11]. Nebenwirkungen treten bei bis zu 90 % der Patienten auf, die länger als 60 Tage Kortikosteroide einnehmen. Diese reichen von leichten Fällen von Akne bis hin zum Cushing-Syndrom in schwereren Fällen, das unbehandelt zu Diabetes mellitus und potenziell lebensbedrohlichen Herzerkrankungen führen kann. Die chronische Einnahme von Glukokortikoiden kann zu Osteoporose und Knochenbrüchen, psychiatrischen Problemen (Stimmungsstörungen, Angstzustände, Delirium, Panikstörungen), myopathischen Problemen (Muskelschwäche, Atrophie) und kardiovaskulären Auswirkungen wie Bluthochdruck, Hyperglykämie und Fettleibigkeit führen [10, 18]. Diese Nebenwirkungen treten auch bei niedrigeren Dosen auf (empfohlene Dosierung von 20–40 mg/Tag zu Beginn, bevor auf 7,5–15 mg/Tag reduziert wird, wobei niedrigere Dosen $\leq$ 7,5 mg/Tag betragen) [9, 18].

Eine sorgfältige Überwachung von Patienten, die kurz vor Beginn einer Behandlung mit Kortikosteroiden stehen oder bereits eine Kortikosteroidtherapie beginnen oder bereits erhalten, ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich. Eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung sind erforderlich, um Risikofaktoren und Vorerkrankungen zu beurteilen, die durch Kortikosteroide verschlimmert werden könnten [10]. Angesichts der Häufigkeit von Knochenbrüchen bei Patienten, die mit Kortikosteroiden behandelt werden, müssen Ärzte eine Untersuchung der Knochenmineraldichte (BMD) zu Beginn der Behandlung und erneut ein Jahr nach Behandlungsbeginn [10] sowie eine Messung der Körpergröße und ein Screening auf Fragilitätsfrakturen in Betracht ziehen.

Iatrogene Erkrankungen sind ein weiterer Faktor, der bei Kortikosteroidtherapien zu berücksichtigen ist. Sollte eine Komplikation auftreten, müssen Patienten die Behandlung schrittweise ausschleichen, da ein schneller und vollständiger Entzug zu einer Unterdrückung des adrenokortikotropen Hormons und zu einem Aufflammen der Grunderkrankung führen kann [10]. Darüber hinaus ist eine langfristige Hochdosisbehandlung mit

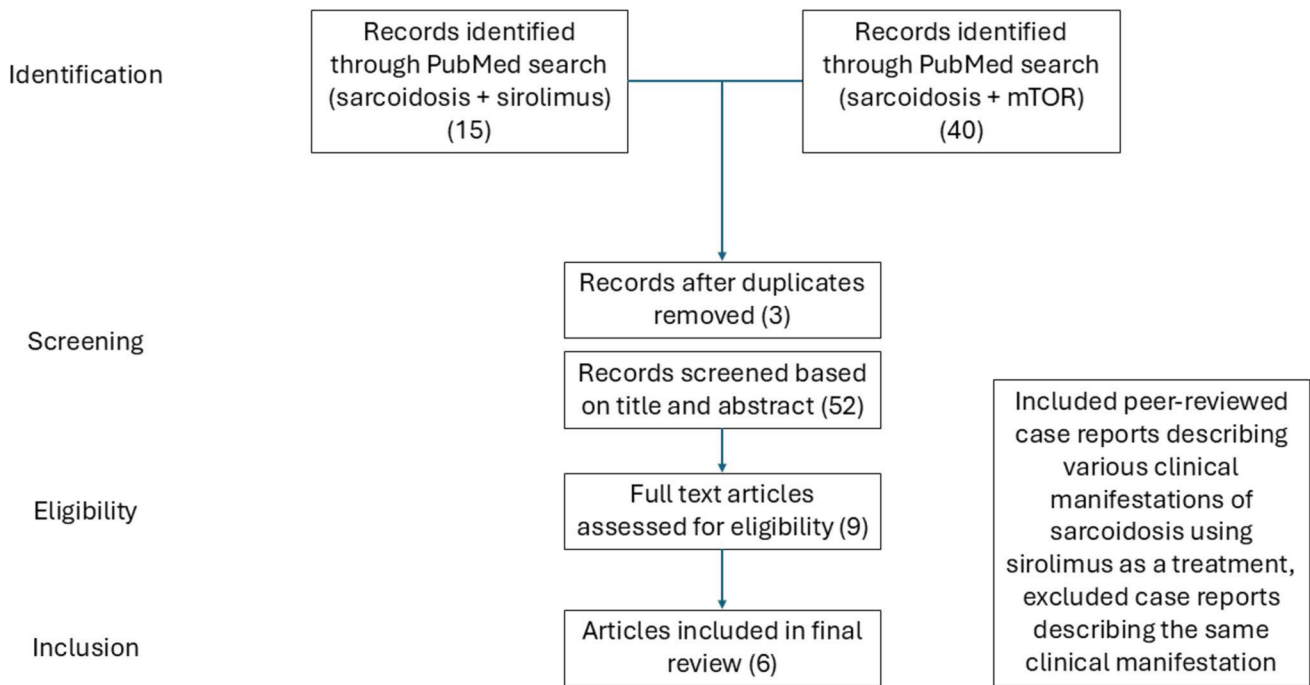


Abb. 1 PRISMA-Flowchart des Studiensuchprozesses: Dieses Diagramm veranschaulicht den Studiensuchprozess und zeigt die Anzahl der identifizierten, gescreenten, auf Eignung bewerteten und in die endgültige Überprüfung einbezogenen Datensätze.

Kortikosteroide können zu einer Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) führen, was die Entwicklung einer Addison-Krankheit begünstigt [10, 18]. Diese HPA Unterdrückung kann nach dem Absetzen bis zu 9–12 Monate andauern [10]. Ärzte müssen die Auswirkungen von Kortikosteroiden auf die HPA-Achse sorgfältig abwägen, wobei die Dauer der Ausschleichphase davon abhängt, wie lange ein Patient das Medikament eingenommen hat [18]. Toxizität in Leber, Niere oder Knochenmark wurde ebenfalls mit Steroid-sparenden Wirkstoffen in Verbindung gebracht und ist sehr schwer zu messen [9, 11]. Es wurden auch gastrointestinale Nebenwirkungen berichtet, darunter Gewichtszunahme aufgrund der Einnahme von Kortikosteroiden, Übelkeit und Durchfall aufgrund von Methotrexat sowie Erbrechen und Gewichtsverlust aufgrund von Azathioprin und Mycophenolat [9]. Auch Drittlinienbehandlungen wie TNF- α -Hemmer können erhebliche Nebenwirkungen verursachen, wobei schwere Infektionen am häufigsten auftreten. Zu den Infektionen zählen bakterielle, pilzbedingte, virale oder atypische Infektionen, die tödlich verlaufen können. Sie treten häufiger bei Patienten auf, die Erst- oder Zweitlinienmedikamente in Kombination mit Anti-TNF-Medikamenten erhalten [19]. Russell et al. berichteten, dass 57,7 % der mit Infliximab behandelten Patienten Nebenwirkungen wie leichte Infektionen, Hautausschlag und Lungenentzündung sowie Sepsis erlitten [15]. Drei Patienten (12 %) mussten die Behandlung dauerhaft abbrechen, nachdem sie eine wiederkehrende Sinusitis, einen positiven Tuberkulose-Hauttest und schwere Lungenentzündung entwickelten [15].

Angesichts der oben genannten Nebenwirkungen ist die Entwicklung von mechanismusbasierten Therapien für Sarkoidose dringend erforderlich

. Diese Übersichtsarbeit fasst die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit des mTOR-Inhibitors Sirolimus bei verschiedenen Formen der Sarkoidose zusammen.

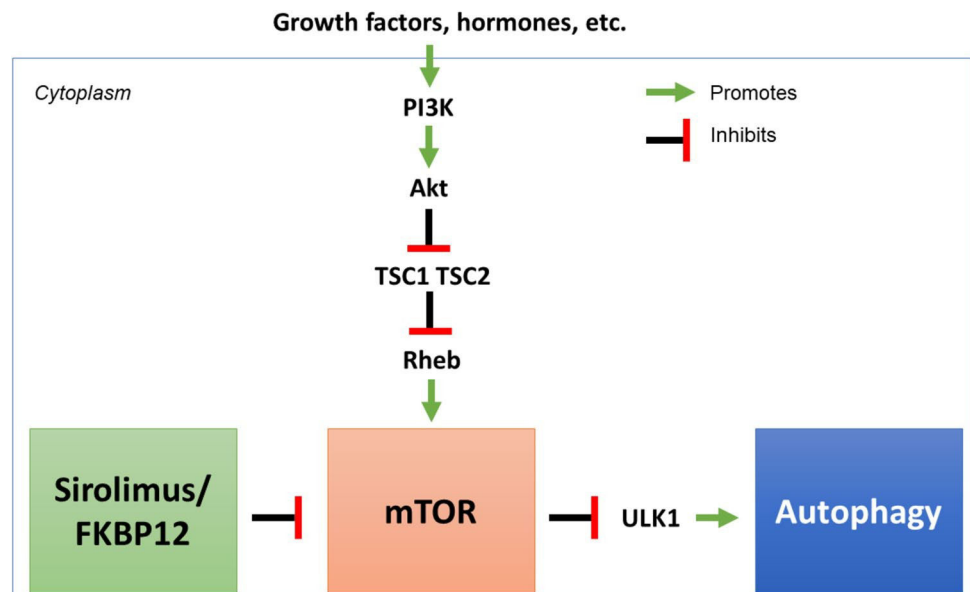
Methoden

Ein PRISMA-ähnliches Flussdiagramm, das die Methodik der Literaturrecherche beschreibt, ist in Abb. 1 zu finden. Pubmed wurde als Datenbank für die Literaturrecherche verwendet. Es wurden peer-reviewte Fallberichte berücksichtigt, die verschiedene klinische Manifestationen von Sarkoidose und Sirolimus beschreiben. Die wichtigsten Suchbegriffe waren [Sarkoidose + Sirolimus] und [Sarkoidose + mTOR].

Begründung für die mTOR-Hemmung bei Sarkoidose

mTORC1 ist ein Autophagie-Suppressor, der den Initiationsschritt der Autophagie reguliert [1]. Es wurde gezeigt, dass der mTORC1-Signalweg an der Granulombildung beteiligt ist und als Ziel für die Entwicklung mechanismusbasierter Therapien in Frage kommt [6]. Die Whole-Exome-Sequencing-Analyse (WES) familiärer Formen der Sarkoidose hat gezeigt, dass genetische Varianten, die Regulatoren von mTOR und Autophagie-bezogenen Proteinen kodieren, krankheitsverursachend sein können [1]. Dieser Defekt in der Autophagie verringert die Clearance von Infektionserregern und führt zur Granulombildung [1]. mTOR wird durch den Tuberous-Sclerosis-Komplex 1/2 (TSC1-TSC2) negativ reguliert [1]. Der mTOR-Signalweg ist in Abb. 2 dargestellt [1, 20, 21].

Abb. 2 mTOR/Autophagie-Signalweg: Sirolimus hemmt mTOR, was zu einer erhöhten Autophagie führt. PI3K Phosphoinositid-3-Kinase, Akt Serin/Threonin-Kinase, TSC1/2 Tuberöse Sklerose Komplex 1/2, Rheb Ras-Homolog, angereichert im Gehirn, ULK1 Unc-51-ähnliche Autophagie-aktivierende Kinase [1, 24, 27]



Es wurde zuvor gezeigt, dass die Deletion von TSC2 in Lyz2-exprimierenden Zellen der myeloischen Linie zur spontanen Entwicklung von pulmonalen sarkoidähnlichen Granulomen bei Mäusen führte. Diese konditionale myeloische Deletion von Tsc2 führte zur Bildung von nicht verkäsenden granulomatösen Aggregaten in der Lunge und Leber, aber auch in den Lymphknoten von 3 Monate alten Mäusen. Im Alter von 4 Monaten entwickelten diese Mäuse durch übermäßige Granulome geschwollene Pfoten und Schwänze und zeigten außerdem hypertrophe peritoneale Makrophagen. Die Mäuse wiesen außerdem eine Population hypertropher Lungenzellen auf, die aus hypertrophen Alveolarmakrophagen bestand, jedoch keine anderen bekannten myeloiden oder lymphoiden Immunzellen enthielt [22]. Kürzlich erzeugte die Weichhart-Gruppe eine Maus mit Cre-Rekombinase-vermittelter konditioneller Deletion des Tuberous-Sclerosis-2-Gens (TSC2) in CD11c+-Zellen (TSC2fl/flCD11c-Cre; bezeichnet als TSC2ko) [3]. Diese Mäuse zeigten eine spontane Entwicklung von sarkoidähnlichen Granulomen in der Lunge [3]. Anschließend wurde der kardiale Phänotyp von Mäusen mit chronischer Aktivierung der mTORC1-Signalübertragung in myeloiden Zellen untersucht. Die Herzen von TSC2^{KO}-Mäusen wiesen eine zunehmende Anzahl von Entzündungsinfiltraten auf, insbesondere in der Basis und der mittleren Region des linken Ventrikels, des Septums, der Papillarmuskeln und in geringerem Maße auch in den Vorhöfen und im Perikard. Bei diesen Infiltraten handelte es sich überwiegend um Mac-2⁺-Makrophagen, die CD68 und CD206 exprimierten und interstitiell und perivaskulär gefunden wurden [3]. Bei älteren Tieren (~ 54 Wochen) traten Strukturen auf, die nicht-nekrotisierenden Granulomen und Riesenzellen ähnelten, was auf eine fortschreitende Schwere hinwies. Die Herzen wiesen auch eine signifikante interstitielle und perivaskuläre Fibrose auf, die sich mit zunehmendem Alter verschlimmerte. Schließlich war das Signal für das Desmosomprotein Plakoglobin und das wichtige ventrikuläre Gap-Junction-Protein Connexin 43 (Cx43) an den Herz-Interkalardiskussionen signifikant vermindert

, wie es auch bei der menschlichen Erkrankung zu beobachten ist [23]. Die Umgestaltung von Cx43 ist ein bekanntes Substrat für lebensbedrohliche Arrhythmien [23].

Die Behandlung dieses Mausmodells mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus führte zur Auflösung granulomatöser Infiltrate, verhinderte die Entwicklung von Fibrose und verbesserte die Herzfunktion signifikant. Darüber hinaus wurde mTOR-Signalübertragung in CD68+-Makrophagen in 78 % der Herzen von SCD-Opfern nachgewiesen, bei denen post mortem CS diagnostiziert worden war, was auf eine Beteiligung des mTOR-Signalwegs an der Pathogenese verschiedener Formen der Sarkoidose hindeutet [3]. BAY11-7082, ein Kernfaktor Kappa Beta (NF-κB), rettet den Krankheitsphänotyp in In-vitro- und In-vivo-Modellen der arrhythmogenen Kardiomyopathie, einer bekannten Phänotypie der Sarkoidose [23, 24]. Der NF-κB-Inhibitor verbesserte jedoch nicht die Herzsymptome im mTORC1-abhängigen Mausmodell für CS [3].

Der prototypische und bekannteste mTOR-Inhibitor ist Sirolimus, ein makrozyklisches Trien-Antibiotikum (PubChem CID:5,284,616). Seine chemische Struktur ist in Abb. 2 dargestellt. Es wurde erstmals 1972 aus *Streptomyces hygroscopicus* extrahiert [25, 26]. Später wurde ihm vom United States Adopted Names Council die Bezeichnung Sirolimus und der Markenname Rapamune zugewiesen [27]. Sirolimus ist ein wichtiges Medikament in der Onkologie, Kardiologie und Transplantationsmedizin [28]. Kurz nach seiner ersten Extraktion wurde sein Potenzial als wirksames Immunsuppressivum und Krebsmedikament sowie seine Wirksamkeit nach Organtransplantationen entdeckt [20]. Sirolimus wirkt über den mTOR-Signalweg auf Lymphozyten, stoppt den Zellzyklus in der G1-S-Phase und verhindert so die Fortsetzung des Zellzyklus und die Proliferation, was zur Bildung von Granulomen führen kann [1, 29]. Genauer gesagt interagiert es mit dem FK506-bindenden Protein 12 (FKBP12) und hemmt die Bildung von mTORC1 [25].

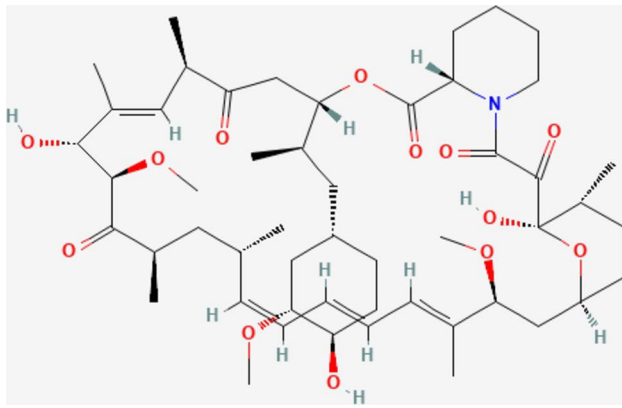


Abb. 3 2D-Chemische Struktur von Sirolimus. PubChem-Kennung: CID:5,284,616. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284616#section=2D-Structure>

Dementsprechend unterscheidet sich sein Wirkmechanismus von dem seines strukturellen Analogons Tacrolimus, einem Calcineurin-Inhibitor, der die Progression von T-Zellen von G0 zu G1 hemmt

[29] (Abb. 3).

Sirolimus wurde erstmals 1999 von der FDA für die Immunsuppression nach Organtransplantationen zugelassen. Im Laufe des folgenden Jahrzehnts zeigten viele Durchbrüche das Potenzial von Sirolimus als mechanismusbasiertes Therapeutikum durch Interaktion mit dem mTOR-Signalweg [20]. In den 2010er Jahren haben verschiedene klinische Studien mit Sirolimus und seinen Derivaten vielversprechende Ergebnisse gezeigt. Die klinische Studie SUCCEED zur Behandlung von Sarkomen führte 2011 zur FDA-Zulassung von Ridaforolimus (einem synthetischen Analogon von Sirolimus) sowie zu weiteren Nachweisen der Wirksamkeit von Sirolimus bei der Krebsbekämpfung. In den letzten Jahren wurde Nab-Sirolimus von der FDA für PEComa, eine Weichteilkreislauferkrankung bei Frauen, sowie für die Entwicklung von mTOR-Inhibitoren für die Immuntherapie zugelassen [20]. Sirolimus wurde 2015 auch für die Behandlung von Lymphangiomyomatose (LAM) zugelassen [20]. Laut der Triple-Arm-Studie sollten die Talspiegel von Sirolimus bei 4–10 ng/ml liegen [4]. Die typischen Dosen zur Aufrechterhaltung dieser Spiegel liegen im Bereich von 2–4 mg pro Tag, die oral eingenommen werden [29]. Erfreulicherweise wurde die chronische Anwendung solcher Sirolimus-Dosen bei anderen Erkrankungen nur mit minimalen Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. Eine von *Faehling* et al. veröffentlichte Studie veranschaulichte das Potenzial einer Langzeitbehandlung mit Sirolimus [30].

Eine LAM-Patientin mit progressiver Lungeninsuffizienz in der Vorgeschichte zeigte nach Beginn einer niedrigen therapeutischen Sirolimus-Behandlung (Blutspiegel von 5–7 µg/L) eine Besserung der Symptome. Die Patientin ist nach 6,5 Jahren Sirolimus-Behandlung und zwei Schwangerschaften weiterhin wohlauf und weist eine stabile Lungenfunktion auf [30]. Im Folgenden geben wir einen Überblick über Fallstudien, die über die erfolgreiche Behandlung verschiedener Formen berichten.

Klinische Evidenz für den Einsatz von Sirolimus bei Sarkoidose

Pulmonale Sarkoidose

Gupta et al. beschreiben den Fall eines 61-jährigen nicht rauchenden kaukasischen Mannes, bei dem eine pulmonale Sarkoidose diagnostiziert wurde. Der Patient litt unter chronischem Husten mit mediastinaler und hilärer Lymphadenopathie in Verbindung mit einer beidseitigen, vorwiegend im mittleren oberen Lungenbereich auftretenden perilymphatischen Knotenbildung, die bei einer Computertomographie des Brustkorbs festgestellt wurde [31]. Eine Bronchoskopie mit endobronchialer ultraschallgesteuerter transbronchialer Nadelaspiration zeigte eine Pflastersteinbildung der Atemwege und eine nicht-nekrotisierende granulomatöse Entzündung [31]. Er wurde über einen Zeitraum von 24 Monaten mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden, Bronchodilatoren, systemischen Kortikosteroiden, Mukolytika und Hustenmitteln behandelt, ohne dass sich seine Symptome wesentlich besserten. Systemische Kortikosteroide führten zu einer leichten Verringerung des Hustens, aber die Symptome traten bei wiederholten Versuchen, die Dosis auf unter 15 mg/Tag Prednisolon zu senken, erneut auf. Es wurde eine Off-Label-Studie mit Sirolimus begonnen, und nach 10 Monaten mit einer Dosis von 2 mg pro Tag klang sein Husten weitgehend ab, und es kam zu einer signifikanten Verbesserung der perilymphatischen Knotenbildung [31].

Herz-Sarkoidose

Richards et al. berichteten über die Vorteile einer Behandlung mit Sirolimus bei CS-Patienten mit Kontraindikationen für eine Intensivierung der Kortikosteroidtherapie [4]. Die Studie begleitet 4 Patienten mit signifikanter anhaltender Herzentzündung. Von diesen wurden zwei mit Sirolimus und zwei weitere mit Everolimus behandelt. Die beiden mit Sirolimus behandelten Patienten zeigten nach 6-monatiger Behandlung ohne Intensivierung der Kortikosteroidtherapie eine deutliche Verbesserung der Herzentzündung bei der Nachuntersuchung mittels FDG-PET-Bildgebung. Umgekehrt benötigten die beiden mit Everolimus behandelten Patienten nach 6 Monaten eine verstärkte Behandlung [4]. Das offensichtliche Versagen von Everolimus, eine positive Reaktion hervorzurufen, könnte darauf zurückzuführen sein, dass diese Patienten viel länger CS-Symptome hatten als die mit Sirolimus behandelten Patienten [4].

Beteiligung des Kehlkopfes und der Atemwege

Ein weiterer Fallbericht beschreibt eine 15-jährige Patientin, bei der eine Kehlkopf-Sarkoidose diagnostiziert wurde [26]. Die Patientin litt unter allmählich einsetzender Dysphonie und Dysphagie, erheblichem Gewichtsverlust, Müdigkeit, neu auftretendem nächtlichem Schnarchen und einer erheblichen supraglottischen Atemwegsobstruktion mit Schwellung der Epiglottis und der Aryknorpel, die eine Notfall-Tracheotomie erforderlich machte. Sie wurde zunächst 3 Tage lang mit intravenösem Methylprednisolon (1 g einmal täglich) behandelt, gefolgt von 40 mg oralem Prednisolon einmal täglich über 8 Wochen. Da dies zu keiner Besserung führte, wurde ihre Behandlung auf eine subkutane Methotrexat-Therapie mit 15 mg einmal wöchentlich über 2 Wochen umgestellt.

gefolgt von 20 mg wöchentlich über 12 Wochen. Prednisolon wurde auf 5 mg täglich reduziert. Nach 22 Wochen Behandlung wurde eine geringfügige Besserung beobachtet, die jedoch für eine Entkanülung nicht ausreichte. Anschließend begann sie eine Off-Label-Studie mit Sirolimus in einer Dosierung von 3 mg einmal täglich oral, um Talspiegel von 5–10 ng/ml aufrechtzuerhalten. Innerhalb von 8 Wochen zeigte eine Laryngoskopie eine vollständige Rückbildung der supraglottischen Schwellung, sodass die Kanüle entfernt werden konnte. Nach einem Jahr Erhaltungstherapie mit Sirolimus konnte Prednisolon ohne Komplikationen vollständig abgesetzt werden [26].

Multisystemische Sarkoidose

Sirolimus hat sich auch bei zwei verwandten Patienten mit aggressiven, multisystemischen Formen der Erkrankung als wirksam erwiesen [32]. Ein 51-jähriger männlicher Patient litt im Alter von 42 Jahren zunächst unter Durchfall, rektalen Blutungen, einem aufgeblähten Bauch und Schwindelsymptomen. Bei ihm wurde eine „idiopathische entzündliche Darmerkrankung“ diagnostiziert und ihm wurden Antibiotika und eine kurze Prednisolon-Behandlung verschrieben, die jedoch keine Besserung seiner Symptome bewirkten. Fünf Jahre später entwickelte er sarkoidoseähnliche Hautläsionen. Ein Jahr später litt er an Herzinsuffizienz (LVEF = 40 %), zunehmender Atemnot und allergiebedingtem Asthma mit Sinusitis. Lungen- und Lymphknotenbiopsien waren positiv für nicht-nekrotisierende Granulome und entzündliche Infiltrate, was zur Diagnose einer Sarkoidose mit Herzbeteiligung führte. Die Behandlung mit Methylprednisolon (20 mg täglich), Methotrexat (15 mg/Woche), Infliximab-abda (800 mg intravenös über 8 Wochen) und Mycophenolatmofetil (500 mg/ × 2 täglich) führte zu keiner Besserung seiner Symptome und hatte unterschiedliche Nebenwirkungen [32].

Die leibliche Mutter der Patientin litt im Alter von 50 Jahren unter Atemnot, starken Gelenkschmerzen und entzündlichen Hautveränderungen an Kopfhaut und Hals und wurde mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) diagnostiziert [31]. Im Alter von 62 Jahren litt sie an Vorhofflimmern, erhielt Dronedaron verschrieben und unterzog sich einer Ablation. Ihre Symptome verschlimmerten sich und sie litt unter nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardie (VT), ventrikulärer Bigeminie und atrialen Ektopien mit aberranter Leitung. Mittels MRT wurden eine LV-Hypertrophie, eine leichte bis mittelschwere Vergrößerung beider Vorhöfe sowie ein vergrößerter Durchmesser der Hauptlungenarterie festgestellt. Außerdem wurden Lungenknoten mit verminderter Diffusionskapazität der Lunge festgestellt; daher wurde ihre Diagnose in idiopathisches Emphysem geändert und ihr wurden inhalative Steroide verschrieben. Die Diagnose der Patientin wurde überprüft und in Sarkoidose geändert, als bei ihrem Sohn eine multisystemische Form der Erkrankung diagnostiziert wurde.

Beide Patienten begannen eine Behandlung mit Sirolimus und zeigten innerhalb eines Monats eine deutliche Besserung der Symptome. Konkret klangen die Herz- und Lungenentzündungen beim Sohn innerhalb von 3,5 Monaten ab, während seine Mutter die inhalativen Kortikosteroide innerhalb eines Monats absetzen konnte und

innerhalb von 5 Monaten waren die Haut- und Gelenkprobleme vollständig abgeklungen [32].

Sarkoidose nach Transplantation

Sirolimus wurde auch als wirksame Behandlung für eine systemische De-novo-Sarkoidose nach einer Lebertransplantation bei einem 53-jährigen Mann beschrieben [33]. Der Patient wurde nach der Transplantation zunächst mit einer Monotherapie mit Cyclosporin behandelt. 72 Monate später zeigte er jedoch eine multisystemische Sarkoidose, einschließlich der Entwicklung von nicht-nekrotisierenden Granulomen in den mediastinalen Lymphknoten sowie im Lebergewebe aus der Biopsie. Nach der Behandlung mit Sirolimus mit einer Talspiegelkonzentration im Blut von 5–6 ng/ml verbesserte sich der Zustand des Patienten dramatisch [33].

Kutane Sarkoidose

Redl et al. stellten eine randomisierte Studie aus einem einzigen Zentrum vor, in der Patienten mit persistierender und glukokortikoidresistenter kutaner Sarkoidose mit Sirolimus behandelt wurden [34]. Die tägliche topische Behandlung mit Sirolimus führte zu keiner signifikanten Verbesserung der Hautläsionen. Die systemische Behandlung mit einer Zielkonzentration von 6 ng/ml im Serum führte jedoch bei 70 % der Studienteilnehmer zu einer klinischen und histologischen Verbesserung der Hautläsionen ($p = 0,018$). Verschiedene Morphologien der kutanen Sarkoidose, darunter die populäre, knotige, plaqueartige, narbenartige und tätowierungsassoziierte Erkrankung, sprachen auf die systemische Behandlung an, wobei die Wirkung nach Absetzen der Behandlung länger als ein Jahr anhielt [34].

Tabelle 1 fasst die oben beschriebenen Fälle zusammen, während Tabelle 2 eine qualitative Zusammenfassung der Reaktionen der Patienten auf Sirolimus enthält.

Diskussion

Obwohl weitgehend wirksam, sind die derzeit zur Behandlung der Sarkoidose eingesetzten Medikamente mit erheblichen Langzeitnebenwirkungen verbunden [35]. In den hier untersuchten Studien zeigte Sirolimus einen konsistenten Nutzen bei mehreren Sarkoidose-Phänotypen, darunter pulmonale [31], kardiale [4], laryngeale/airway [26], multisystemische [32], posttransplantative [33] und kutane Erkrankungen [34]. Typischerweise wurde eine systemische Dosierung von 2–3 mg/Tag (Trough-Spiegel 5–10 ng/ml) angewendet, wobei die Reaktionen von einer schnellen Auflösung der Kehlkopfobstruktion innerhalb von 8 Wochen [26] über eine Verbesserung der Lungen- und Herzfunktion über 6–10 Monate [4, 31] bis hin zu einer multisystemischen Remission bereits nach 1–3 Monaten [32] reichten. Wichtig ist, dass die Verbesserungen offenbar dauerhaft waren und in einigen Fällen auch über ein Jahr nach Absetzen des Medikaments anhielten [34]. In allen diesen Fällen wurde Sirolimus gut vertragen, und es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet. Im Gegensatz dazu wurde in derselben Literatur Methotrexat

Tabelle 1 Zusammenfassung der untersuchten Fälle

Autor	Klinisches Umfeld	Vorherige Therapie	mTOR-Inhibitor	Ergebnis	Ref
<i>Manzia et al. (2011)</i>	Posttransplantations-de Novo-Sarkoidose	Cyclosporin-Monotherapie	Sirolimus Trogspiegel: 5–6 ng/ml	Signifikante Verbesserung	[33]
<i>Faehling et al. (2015)</i>	LAM		Sirolimus Talspiegel: 2–5 ug/l	Die Lungenfunktion erholte sich und blieb über zwei Schwangerschaften hinweg stabil.	[30]
<i>Kelleher et al. (2020)</i>	Larynx-Sarkoidose	IV-Methylprednisolon Orales Prednisolon Subkutan Methotrexat wurde hinzugefügt	Sirolimus Talspiegel: 5–10 ng/ml	Signifikante Verbesserung	[26]
<i>Gupta et al. (2020)</i>	Pulmonale Sarkoidose	Inhalative Kortikosteroide Bronchodilatoren Systemische Kortikosteroide Mukolytika Hustenmittel	Sirolimus Dosis: 2 mg/täglich	Deutliche Verbesserung	[31]
<i>Richards et al. (2024)</i>	CS	Kortikosteroide Mycophenolatmofetil	Everolimus Dosis: 0,5 mg/ × 2 täglich	Keine Besserung – Everolimus abgesetzt, Adalimumab begonnen	[4]
<i>Richards et al. (2024)</i>	CS	Keine vorherige immunsuppressive Behandlung	Everolimus Dosis: 0,5 mg/ × 2 täglich	Keine signifikante Besserung	[4]
<i>Richards et al. (2024)</i>	CS	Kortikosteroide Azathioprin	Sirolimus Dosis: 1 mg/täglich	Signifikante Verbesserung	[4]
<i>Richards et al. (2024)</i>	CS	Keine vorherige immunsuppressive Behandlung	Sirolimus Dosis: 1 mg/täglich	Deutliche Verbesserung	[4]
<i>Brown et al. (2025)</i>	Multisystemische Sarkoidose	Antibiotika Prednison Albuterol Methotrexat + Rheumate Infliximab Mycophenolatmofetil	Sirolimus Dosis: 4 mg/täglich	Deutliche Verbesserung Keine Anzeichen einer Entzündung im PET/FDG-Scan	[32]
<i>Brown et al. (2025)</i>	Multisystemische Sarkoidose	Dronedarone Inhalative Steroide	Sirolimus Anfangsdosis: 2 mg/täglich Folgedosis: 4 mg/täglich	Deutliche Verbesserung hinsichtlich Entzündung, Atmung, Arrhythmien, Gelenkschmerzen und Hautläsionen. Weitere Verbesserung nach Dosiserhöhung	[32]
<i>Redl et al. (2024)</i>	Kutane Sarkoidose	Glukokortikoide	Sirolimus Trough-Spiegel: 6 ng/ml	Signifikante Verbesserung aller Formen von Hautläsionen bei 70 % der Patienten	[34]

Tabelle 2 Qualitative Übersichtstabelle zum Ansprechen der Patienten auf die Behandlung mit Sirolimus

Klinisches Umfeld	Anzahl der Patienten mit Besserung	Behandlungsdauer	Nebenwirkungen	Nachbeobachtungszeitraum	Ref
Nach der Transplantation	1/1	2 Jahre	N/A	2 Jahre	[33]
LAM	1/1	6,5 Jahre	N/A	6,5 Jahre	[30]
Sarkoidose des Kehlkopfes	1/1	8 Wochen	N/A	1 Jahr	[26]
Pulmonale Sarkoidose	1/1	10 Monate	N/A	10 Monate	[31]
CS	2/2	6 Monate	N/A	6 Monate	[4]
Multisystemische Sarkoidose	2/2	5 Monate	N/A	5 Monate	[32]
Haut-Sarkoidose	7/10	4 Monate	N/A	> 1 Jahr	[34]
Gesamt	17/20	8 Wochen – 6,5 Jahre	N/A	5 Monate – 6,5 Jahre	

zeigten nur einen marginalen Nutzen bei refraktären Kehlkopfkrankungen [26] und versagten bei multisystemischer Sarkoidose [32]; Infliximab versagte ebenfalls bei der Kontrolle aggressiver multisystemischer Erkrankungen, wobei beide Wirkstoffe mit unterschiedlichen Nebenwirkungen verbunden waren [32]. Azathioprin und Adalimumab waren in diesen Fallstudien nicht vertreten, sodass ein direkter Vergleich nicht möglich war. Zusammengefasst deuten diese Berichte darauf hin, dass Sirolimus in einigen Fällen eine überlegene Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu den derzeitigen Behandlungsoptionen bieten kann.

Auf der Grundlage der aktuellen Literatur ist Sirolimus am besten als Option der zweiten bis dritten Wahl anzusehen: Es ist in erster Linie für steroidresistente oder multisystemische Erkrankungen reserviert, bei denen die konventionelle Immunsuppression versagt hat, und kann in bestimmten Kontexten auch als Erhaltungstherapie eingesetzt werden [26].

Wir müssen betonen, dass die vorgelegten Belege in erster Linie aus einzelnen Fallberichten, kleinen Fallserien und einer einzigen Studie an einem einzigen Zentrum zu Hauterkrankungen stammen. Es gibt keine großen randomisierten kontrollierten Studien, in denen Sirolimus direkt mit Standardtherapien verglichen wird. Daher sind die relative Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Sirolimus derzeit noch ungewiss. Darüber hinaus beziehen sich die meisten Berichte auf heterogene Patientengruppen, unterschiedliche Dosierungsschemata und meist kurze Nachbeobachtungszeiträume, was die Verallgemeinerbarkeit und die Möglichkeit, Langzeitergebnisse oder optimale Behandlungsprotokolle zu erstellen, einschränkt. Wir erkennen auch eine mögliche Veröffentlichungsverzerrung an, da in der Literatur nur Fälle mit einem positiven Ansprechen auf Sirolimus berichtet werden.

Zusätzlich zu diesen Evidenzlücken können mehrere praktische Herausforderungen die klinische Anwendung von Sirolimus beeinträchtigen. Als Off-Label-Therapie erfordert Sirolimus eine sorgfältige Dokumentation und Patientenberatung und kann mit Hindernissen bei der Kostenübernahme durch die Krankenkassen konfrontiert sein. Auch die Kosten und die Verfügbarkeit können einschränkend sein, insbesondere in Regionen ohne Generika oder in denen Off-Label-Verschreibungen nicht erstattet werden. Schließlich erfordert eine wirksame und sichere Anwendung eine regelmäßige Überwachung der Serum-Talspiegel (typischerweise 5–10 ng/ml), was die Komplexität erhöht, eine potenzielle Belastung für die Patienten darstellt und das Risiko von Nebenwirkungen birgt, wenn die Spiegel nicht optimal sind [36, 37].

Obwohl in den in dieser Übersicht berücksichtigten Studien keine Nebenwirkungen berichtet wurden, wurde die Einnahme hoher Sirolimus-Dosen (15 mg Initialdosis, gefolgt von 5 mg täglich oder mehr) mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. Zu den dokumentierten Toxizitäten bei diesen Dosierungen zählen schwere Hyperlipidämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie, Ödeme, Hypertonie, beeinträchtigte Wundheilung, interstitielle Pneumonitis, Proteinurie und Mundgeschwüre. Dies unterstreicht einmal mehr die Bedeutung der Dosisanpassung und der Plasmakontrolle, um Wirksamkeit und Sicherheit in Einklang zu bringen [38].

Um die Rolle von Sirolimus bei Sarkoidose besser zu definieren, sollten multizentrische Register und prospektive Phase-II-Studien priorisiert werden. Register sollten systematisch reale Daten zu Patientendemografie, Organbeteiligung, Dosierungsschemata, Behandlungsdauer, klinischen Ergebnissen und

Nebenwirkungen erfassen und so wertvolle Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit in verschiedenen Populationen liefern. In Phase-II-Studien könnte Sirolimus bei kortikosteroidresistenter Sarkoidose evaluiert werden, idealerweise mit standardisierten Ergebnismaßen. Biomarker wie die mTOR-Signalwegaktivität in betroffenen Geweben und quantitative FDG-PET-Bildgebung sollten einbezogen werden, um das Ansprechen auf die Behandlung objektiv zu überwachen und Dosiseinstellungen zu steuern.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend betrachten wir hier Fallberichte, in denen Sirolimus bei der Behandlung verschiedener Phänotypen der Sarkoidose wirksam war. Obwohl alle Patienten eine bemerkenswerte Verbesserung als Reaktion auf Sirolimus zeigten, wurden keine randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt. Direkte Vergleiche zwischen Sirolimus und Standard-Immunsuppressiva der zweiten und dritten Wahl wären entscheidend für die Feststellung seiner relativen Wirksamkeit, Sicherheit und optimalen Positionierung im Behandlungsalgorithmus für kortikosteroidresistente Sarkoidose.

Beiträge der Autoren Konzeption, RB; Methodik, RB; Untersuchung, LM; Verfassen des Originalentwurfs, LM; Verfassen – Überprüfung und Bearbeitung, A.A.; Visualisierung, LM, RB; Aufsicht, A.A.

Finanzierung Die Überprüfung erhielt keine spezifischen Zuschüsse von öffentlichen, kommerziellen oder gemeinnützigen Förderinstitutionen. LM wird durch ein nicht-klinisches Doktorandenstipendium der British Heart Foundation (FS/PhD/24/29544) finanziert.

Verfügbarkeit der Daten In dieser Studie wurden keine neuen Daten erstellt oder analysiert.

Erklärungen

Ethische Genehmigung Der Übersichtsartikel bezog sich weder auf menschliche Teilnehmer noch auf Tierversuche. Eine ethische Genehmigung war nicht erforderlich.

Einverständnis zur Teilnahme Nicht zutreffend.

Einwilligung zur Veröffentlichung Nicht zutreffend.

Interessenkonflikt Die Autoren haben keine Interessenkonflikte.

Klinische Studiennummer Nicht zutreffend.

Open Access Dieser Artikel unterliegt einer Creative Commons Attribution 4.0 International License, die die Nutzung, Weitergabe, Anpassung, Verbreitung und Vervielfältigung in jedem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den ursprünglichen Autor(en) und die Quelle angemessen nennen, einen Link zur Creative Commons-Lizenz angeben und auf etwaige Änderungen hinweisen. Die Bilder oder anderen Materialien von Dritten in diesem Artikel sind in der Creative Commons-Lizenz des Artikels enthalten, sofern in einer Quellenangabe zu dem Material nichts anderes angegeben ist. Wenn Material nicht in der Creative Commons-Lizenz des Artikels enthalten ist und Ihre beabsichtigte Nutzung nicht gesetzlich zulässig ist oder über die zulässige Nutzung hinausgeht, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtseinhaber einholen. Eine Kopie dieser Lizenz finden Sie unter <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Referenzen

1. Pacheco Y, Lim CX, Weichhart T, Valeyre D, Bentaher A, Cal-ender A. Sarkoidose und die Trias mTOR, Rac1 und Autophagie. *Trends Immunol.* 2020;41(4):286–99.
2. Baker MC, Vago E, Liu Y, Lu R, Tamang S, Horvath-Puho E, et al. Sarcoidosis incidence after mTOR inhibitor treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;57:152102.
3. Bueno-Beti C, Lim CX, Protonotarios A, Szabo PL, Westaby J, Mazic M, et al. Ein mTORC1-abhängiges Mausmodell für Herzsarkoidose. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(19):e030478.
4. Richards D, Fujito H, Shanbhag A, Akhavan B, Frame E, Hayes S, et al. Nutzen von mechanistischen Rapamycin-Inhibitoren bei Herzsarkoidose. *J Card Fail.* 2025;31(7):1032–6.
5. Judson MA. Die Symptome der pulmonalen Sarkoidose. *J Clin Med.* 2023;12(18):6088.
6. Hussain K, Shetty M. Herzsarkoidose. In: StatPearls. Treasure Island (FL). 2025. Verfügbar unter: NCBI Bookshelf, Bookshelf ID NBK578192.
7. Arkema EV, Cozier YC. Epidemiologie der Sarkoidose: aktuelle Schätzungen zu Inzidenz, Prävalenz und Risikofaktoren. *Curr Opin Pulm Med.* 2020;26(5):527–34.
8. Cozier YC, Berman JS, Palmer JR, Boggs DA, Serlin DM, Rosenberg L. Sarkoidose bei schwarzen Frauen in den Vereinigten Staaten: Daten aus der Black Women's Health Study. *Chest.* 2011;139(1):144–50.
9. Gerke AK. Behandlung der Sarkoidose: ein multidisziplinärer Ansatz. *Front Immunol.* 2020;11:545413.
10. Hodgins A, Sharman T. Kortikosteroide. In: StatPearls. Treasure Island (FL). 2025. Verfügbar unter: NCBI Bookshelf, Bookshelf ID NBK554612.
11. Ribeiro Neto ML, Culver DA. Sarkoidose: Behandlungen jenseits von Prednison und Methotrexat. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(3):167–70.
12. Kraaijvanger R, Ambarus CA, Damen J, van der Vis JJ, Kazemier KM, Grutters JC, et al. Gleichzeitige Bewertung der Aktivierungswege von mTORC1, JAK/STAT und NLRP3-Inflammasom bei Patienten mit Sarkoidose. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16):12792.
13. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al. Infliximab-Therapie bei Patienten mit chronischer Sarkoidose und pulmonaler Beteiligung. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):795–802.
14. Pariser RJ, Paul J, Hirano S, Torosky C, Smith M. Eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zu Adalimumab bei der Behandlung der kutanen Sarkoidose. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):765–73.
15. Russell E, Luk F, Manocha S, Ho T, O'Connor C, Hussain H. Langzeit-Follow-up zur Wirksamkeit von Infliximab bei pulmonaler und extrapulmonaler Sarkoidose, die auf konventionelle Therapien nicht anspricht. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(1):119–24.
16. Singh JA, Wells GA, Christensen R, TanjongGhogu E, Max-well L, Macdonald JK, et al. 2011 Nebenwirkungen von Biologika: eine Netzwerk-Metaanalyse und Cochrane-Übersicht. *Cochrane Data-base Syst Rev.* 2011;2:CD008794.
17. Decock A, Van Assche G, Vermeire S, Wuyts W, Ferrante M. Sarkoidose-ähnliche Läsionen: Eine weitere paradoxe Reaktion auf die Anti-TNF-Therapie? *J Crohns Colitis.* 2017;11(3):378–83.
18. Ericson-Neilsen W, Kaye AD. Steroide: Pharmakologie, Komplikationen und Fragen der praktischen Anwendung. *Ochsner J.* 2014;14(2):203–7.
19. Gerriets V, Goyal A, Khaddour K. Tumornekrosefaktor-Hemmer. In: StatPearls. Treasure Island (FL). 2025. Verfügbar unter: NCBI Bookshelf, Bookshelf ID NBK482425.
20. Panwar V, Singh A, Bhatt M, Tonk RK, Azizov S, Raza AS, et al. Vielfältige Rolle des mTOR-Signalwegs (mammalian target of rapamycin) für die Gesundheit und bei Erkrankungen des Menschen. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):375.
21. Ndayisaba A, Wenning GK. Hemmung des mTOR (mammalian target of rapamycin): eine potenzielle therapeutische Strategie für multiple Systematrophie. *Clin Auton Res.* 2020;30(1):7–8.
22. Linke M, Pham HT, Katholnig K, Schnoller T, Miller A, Demel F, et al. Chronische Signalübertragung über die metabolische Checkpoint-Kinase mTORC1 induziert die Bildung von Makrophagen-Granulomen und kennzeichnet das Fortschreiten der Sarkoidose. *Nat Immunol.* 2017;18(3):293–302.
23. Asimaki A, Tandri H, Duffy ER, Winterfield JR, Mackey-Bojack S, et al. Veränderte Desmosomproteine bei granulomatöser Myokarditis und potenzielle pathogenetische Zusammenhänge mit arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(5):743–52.
24. Chelko SP, Asimaki A, Lowenthal J, Bueno-Beti C, Bedja D, Scalco A, et al. Therapeutische Modulation der Immunantwort bei arrhythmogener Kardiomyopathie. *Circulation.* 2019;140(18):1491–505.
25. Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22,989), ein neues antitumorisches Antibiotikum. I. Taxonomie des produzierenden Streptomyceten und Isolierung des Wirkstoffs. *J Antibiot (Tokio).* 1975;28(10):721–6.
26. Kelleher KJ, Russell J, Killeen OG, Leahy TR. Behandlungsresistente Kehlkopf-Sarkoidose, die auf Sirolimus anspricht. *BMJ Case Rep.* 2020;13(8):e235372.
27. Sehgal SN. Rapamune (Sirolimus, Rapamycin): Überblick und Wirkmechanismus. *Ther Drug Monit.* 1995;17(6):660–5.
28. Rassavov DD, Ali SM, Sengupta S, Sheen JH, Hsu PP, Bagley AF, et al. Eine längere Behandlung mit Rapamycin hemmt die mTORC2-Assemblierung und Akt/PKB. *Mol Cell.* 2006;22(2):159–68.
29. Kelly PA, Gruber SA, Behbod F, Kahan BD. Sirolimus, ein neues, wirksames Immunsuppressivum. *Pharmakotherapie.* 1997;17(6):1148–56.
30. Faehling M, Wienhausen-Wilke V, Fallscheer S, Trinajstić-Schulz B, Weber J, Leschke M. Langfristig stabile Lungenfunktion und zweite komplikationslose Schwangerschaft unter Sirolimus bei Lymphangioliomyomatose (LAM). *Sarkoidose und diffuse Lungenerkrankungen.* 2015;32(3):259–64.
31. Gupta N, Blessing JH, McCormack FX. Erfolgreiches Ansprechen auf die Behandlung mit Sirolimus bei pulmonaler Sarkoidose. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(9):e119–20.
32. Brown R, Macrohon-Sabatue S, Specterman M, Asimaki A. Multisystemische, möglicherweise familiäre Sarkoidose, die durch einen mTOR-Inhibitor gelindert wurde. *JACC: Fallberichte.* 2025;30(14):103633.
33. Manzia TM, Bellini MI, Corona L, Toti L, Fratoni S, Cillis A, et al. Erfolgreiche Behandlung einer systemischen De-novo-Sarkoidose durch Absetzen von Cyclosporin und Gabe von Rapamune nach Lebertransplantation. *Transpl Int.* 2011;24(8):e69–70.
34. Redl A, Doberer K, Unterluggauer L, Kleissl L, Krall C, Mayerhofer C, et al. Wirksamkeit und Sicherheit der mTOR-Hemmung bei kutaner Sarkoidose: eine Single-Center-Studie. *Lancet Rheumatol.* 2024;6(2):e-81–91.
35. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, et al. ERS-Leitlinien für die klinische Praxis zur Behandlung von Sarkoidose. *Eur Respir J.* 2021;58(6):2004079.
36. Bevacqua M, Baldo F, Pastore S, Valencic E, Tommasini A, Maestro A, et al. Off-Label-Anwendung von Sirolimus und Everolimus in einem pädiatrischen Zentrum: eine Fallserie und Literaturübersicht. *Paediatr Drugs.* 2019;21(3):185–93.
37. Treder N, Plenis A, Maliszewska O, Kaczmarczyk N, Oledzka I, Kowalski P, et al. Überwachung von Sirolimus in Vollblutproben von pädiatrischen Patienten mit lymphatischen Anomalien. *Open Med (Wars).* 2023;18(1):20230652.
38. Shahidi S, Vahdat S, Atatpour A, Meshkiniar S. Das Nebenwirkungsprofil von Sirolimus und sein Zusammenhang mit einigen Variablen. Eine retrospektive Studie an iranischen Nierentransplantationspatienten. *J Res Med Sci.* 2023;28:58.

Anmerkung des Herausgebers Springer Nature bleibt hinsichtlich der rechtlichen Zuständigkeit für veröffentlichte Karten und institutionelle Zugehörigkeiten neutral.

References

- Pacheco Y, Lim CX, Weichhart T, Valeyre D, Bentaher A, Calender A. Sarcoidosis and the mTOR, Rac1, and autophagy triad. *Trends Immunol.* 2020;41(4):286–99.
- Baker MC, Vago E, Liu Y, Lu R, Tamang S, Horvath-Puho E, et al. Sarcoidosis incidence after mTOR inhibitor treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;57:152102.
- Bueno-Beti C, Lim CX, Protonotarios A, Szabo PL, Westaby J, Mazic M, et al. An mTORC1-dependent mouse model for cardiac sarcoidosis. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(19):e030478.
- Richards D, Fujito H, Shanbhag A, Akhavan B, Frame E, Hayes S, et al. Utility of mechanistic target of rapamycin inhibitors in cardiac sarcoidosis. *J Card Fail.* 2025;31(7):1032–6.
- Judson MA. The symptoms of pulmonary sarcoidosis. *J Clin Med.* 2023;12(18):6088.
- Hussain K, Shetty M. Cardiac Sarcoidosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL). 2025. Available from: NCBI Bookshelf, Bookshelf ID NBK578192.
- Arkema EV, Cozier YC. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Curr Opin Pulm Med.* 2020;26(5):527–34.
- Cozier YC, Berman JS, Palmer JR, Boggs DA, Serlin DM, Rosenberg L. Sarcoidosis in black women in the United States: data from the Black Women's Health Study. *Chest.* 2011;139(1):144–50.
- Gerke AK. Treatment of sarcoidosis: a multidisciplinary approach. *Front Immunol.* 2020;11:545413.
- Hodgens A, Sharman T. Corticosteroids. In: StatPearls. Treasure Island (FL). 2025. Available from: NCBI Bookshelf, Bookshelf ID NBK554612.
- Ribeiro Neto ML, Culver DA. Sarcoidosis: treatments beyond prednisone and methotrexate. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(3):167–70.
- Kraaijvanger R, Ambarus CA, Damen J, van der Vis JJ, Kazemier KM, Grutters JC, et al. Simultaneous assessment of mTORC1, JAK/STAT, and NLRP3 inflammasome activation pathways in patients with sarcoidosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16):12792.
- Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):795–802.
- Pariser RJ, Paul J, Hirano S, Torosky C, Smith M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):765–73.
- Russell E, Luk F, Manocha S, Ho T, O'Connor C, Hussain H. Long term follow-up of infliximab efficacy in pulmonary and extra-pulmonary sarcoidosis refractory to conventional therapy. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(1):119–24.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, TanjongGhgomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. 2011 Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2:CD008794.
- Decock A, Van Assche G, Vermeire S, Wuyts W, Ferrante M. Sarcoidosis-Like Lesions: Another Paradoxical Reaction to Anti-TNF Therapy? *J Crohns Colitis.* 2017;11(3):378–83.
- Ericson-Neilsen W, Kaye AD. Steroids: pharmacology, complications, and practice delivery issues. *Ochsner J.* 2014;14(2):203–7.
- Gerriets V, Goyal A, Khaddour K. Tumor Necrosis Factor Inhibitors. In: StatPearls. Treasure Island (FL). 2025. Available from: NCBI Bookshelf, Bookshelf ID NBK482425.
- Panwar V, Singh A, Bhatt M, Tonk RK, Azizov S, Raza AS, et al. Multifaceted role of mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway in human health and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):375.
- Ndayisaba A, Wenning GK. Inhibition of the mammalian target of rapamycin (mTOR): a potential therapeutic strategy for multiple system atrophy. *Clin Auton Res.* 2020;30(1):7–8.
- Linke M, Pham HT, Katholnig K, Schnoller T, Miller A, Demel F, et al. Chronic signaling via the metabolic checkpoint kinase mTORC1 induces macrophage granuloma formation and marks sarcoidosis progression. *Nat Immunol.* 2017;18(3):293–302.
- Asimaki A, Tandri H, Duffy ER, Winterfield JR, Mackey-Bojack S, et al. Altered desmosomal proteins in granulomatous myocarditis and potential pathogenesis links to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(5):743–52.
- Chelko SP, Asimaki A, Lowenthal J, Bueno-Beti C, Bedja D, Scalco A, et al. Therapeutic modulation of the immune response in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circulation.* 2019;140(18):1491–505.
- Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot (Tokyo).* 1975;28(10):721–6.
- Kelleher KJ, Russell J, Killeen OG, Leahy TR. Treatment-recalcitrant laryngeal sarcoidosis responsive to sirolimus. *BMJ Case Rep.* 2020;13(8):e235372.
- Sehgal SN. Rapamune (Sirolimus, rapamycin): an overview and mechanism of action. *Ther Drug Monit.* 1995;17(6):660–5.
- Sarbassov DD, Ali SM, Sengupta S, Sheen JH, Hsu PP, Bagley AF, et al. Prolonged rapamycin treatment inhibits mTORC2 assembly and Akt/PKB. *Mol Cell.* 2006;22(2):159–68.
- Kelly PA, Gruber SA, Behbod F, Kahan BD. Sirolimus, a new, potent immunosuppressive agent. *Pharmacotherapy.* 1997;17(6):1148–56.
- Faehling M, Wienhausen-Wilke V, Fallscheer S, Trinajstić-Schulz B, Weber J, Leschke M. Long-term stable lung function and second uncomplicated pregnancy on sirolimus in lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2015;32(3):259–64.
- Gupta N, Bleesing JH, McCormack FX. Successful response to treatment with sirolimus in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(9):e119–20.
- Brown R, MacMahon-Sabatue S, Specterman M, Asimaki A. Multisystemic, possibly familial sarcoidosis ameliorated by an mTOR inhibitor. *JACC: Case Reports.* 2025;30(14):103633.
- Manzia TM, Bellini MI, Corona L, Toti L, Frattini S, Cillis A, et al. Successful treatment of systemic de novo sarcoidosis with cyclosporine discontinuation and provision of rapamune after liver transplantation. *Transpl Int.* 2011;24(8):e69–70.
- 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):e-81–91.
- Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2021;58(6):2004079.
- Bevacqua M, Baldo F, Pastore S, Valencic E, Tommasini A, Maestro A, et al. Off-label use of sirolimus and everolimus in a pediatric center: a case series and review of the literature. *Paediatr Drugs.* 2019;21(3):185–93.
- Treder N, Plenis A, Maliszewska O, Kaczmarczyk N, Oledzka I, Kowalski P, et al. Monitoring of sirolimus in the whole blood samples from pediatric patients with lymphatic anomalies. *Open Med (Wars).* 2023;18(1):20230652.
- Shahidi S, Vahdat S, Atapour A, Meshkinfar S. The side effect profile of sirolimus and its relationship with some variables. A retrospective study of Iranian renal transplant patients. *J Res Med Sci.* 2023;28:58.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.