

Das Huhn-Ei-Paradoxon

Biologika als Auslöser einer sekundären Sarkoidose?

Inga Organ, Jürgen Dame

Hausarztpraxis Jürgen Dame, Kaltbrunn

Anamnese und Diagnostik

Eine 53-jährige Patientin, Pflegefachfrau von Beruf, stellte sich in der hausärztlichen Sprechstunde aufgrund von seit zirka einem Monat persistierenden subkutanen Verhärtungen am linken Unterschenkel vor. Ein vorangegangenes Trauma lag nach Angaben der Patientin nicht vor. Die Verhärtungen seien initial nicht gerötet oder geschwollen gewesen, jedoch mit leichter, aber klinisch nicht relevanter Druckdolenz. Zudem berichtete die Patientin über eine im Allgemeinen verstärkte Schwellungsneigung der unteren Extremitäten, unter der sie in den Sommermonaten für gewöhnlich litt. Eine im Jahr 2011 (d.h. vor 11 Jahren) diagnostizierte Spondylarthritis ankylosans (Morbus Bechterew) wurde seit 7 Jahren basistherapeutisch ohne augenscheinliche Komplikationen mit einem der Biologika vom Typ TNF-alpha-Inhibitor (Golimumab) behandelt. Als primäre Verdachtsdiagnose kam zunächst eine Veneninsuffizienz oder eine tiefe Venenthrombose in Frage. Die familiäre sowie persönliche



Abbildung 1: Harte Hautveränderungen waren tastbar am rechten dorsalen Unterschenkel der Patientin.

Anamnese war bezüglich thromboembolischer Ereignisse jedoch negativ.

Die klinische Untersuchung ergab symmetrisch warme untere Extremitäten ohne Hautzeichen einer chronischen venösen Insuffizienz an den Unterschenkeln (lateral beidseits). Am linken anterioren Unterschenkel liess sich eine umschriebene, derbe und gut tastbare Schwellung palpieren. Am rechten dorsalen Unterschenkel wurden einige hart tastbare Hautveränderungen (Abb. 1) festgestellt. Der Venenkompressions-test war unauffällig. Laborchemisch ergaben sich keine erhöhten Entzündungsparameter. Eine Thrombose wurde aufgrund normaler Werte der D-Dimere ausgeschlossen. Die weitere Diagnostik mittels Dopplersonografie der Gefässe zeigte kein vaskuläres Korrelat zu der beschriebenen Symptomatik auf. Des Weiteren wurden über den Knien beidseits sowie am Hals erythematöse, infiltrierte, hart indurierte Papeln festgestellt, ohne dass eine epidermale Beteiligung vorlag (Abb. 2 und 3). Als Differenzialdiagnosen kamen die in Tabelle 1 aufgelisteten Krankheiten in Frage.

Die dermatologische Abklärung mittels Feinnadelbiopsie ergab eine granulomatöse Reaktion, vereinbar mit einer Sarkoidose. Zusätzliche Blutuntersuchungen zeigten initial einen leicht erhöhten ACE-Wert (Angiotensin-Converting Enzyme) mit steigender Tendenz. ACE wird durch Epitheloidzellen ausgeschieden und ist in 50–75 % der Sarkoidose-Fälle erhöht [1]. Der Calciumwert befand sich jedoch im Normbereich. In Zusammenschau der Histologie und Klinik konnte somit die Verdachtsdiagnose einer Sarkoidose gestellt werden.

Kommentar

Da die primäre Verdachtsdiagnose einer Veneninsuffizienz sich nicht bestätigte, war eine Feinnadelbiopsie zur differenzialdiagnostischen Abklärung der granulomatösen Entzündung erforderlich. Angesichts der Behandlung der Spondylitis ankylosans mit einem TNF-alpha-Inhibitor hätte man mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Betracht ziehen müssen. Auf den Verdacht einer Sarkoidose als Nebenwirkung einer Behandlung mit TNF-alpha-Inhibitoren ist man bei der primären Diagnostik noch nicht gekommen, obwohl in der Fachinformation zu Golimumab «Sarkoidose/Sarkoid-ähnliche Reaktion» unter der Rubrik «Unerwünschte Wirkungen» aufgelistet ist. Ebenso ist in der tabellarischen

Liste der nach Zulassung unerwünschten Arzneimittelwirkungen die Sarkoidose als selten beobachtete Erkrankung des Immunsystems vermerkt. Die Patientin selbst hatte sogar diese Möglichkeit erwähnt. In der Literatur wurden bereits granulomatöse Entzündungen unter TNF-alpha-Inhibitoren beschrieben [1].

Bei der Sarkoidose (Morbus Boeck) handelt es sich um eine multisystemische, heterogene granulomatöse Entzündung, deren Prävalenz in Europa zwischen ca. 1–64/100 000 Einwohner liegt [1, 2]. Pathogenese und Ätiologie sind noch ungeklärt, wobei diverse Trigger die Granulome auslösen können [1, 2, 5]. Typisch ist eine Bildung nicht nekrotisierender, epitheloidzellhaltiger, nicht verkäsender Granulome [2], das heisst Knötchen aus entzündlich veränderten Geweben. Am häufigsten befallen sind das Lungenparenchym sowie die mediastinalen Lymphknoten (>90%), gefolgt von der Haut, Leber und den Augen [1, 2]. Bei ca. 15% liegt die Sarkoidose in Form eines Erythema nodosum vor [2]. Es bilden sich gewölbte, gerötete und dolente Gewebeverhärtungen vor allem an den Ober- und/oder Unterschenkeln. Der Verlauf ist meistens selbstlimitierend [5] und die Spontanheilungsrate ist hoch [2, 5].

TNF-alpha-Inhibitoren, auch TNF-alpha-Blocker oder TNF-Antagonisten genannt, sind Biologika mit einer hohen Affinität und Selektivität für TNF-alpha. Sie verhindern, dass TNF-alpha an die entsprechenden Rezeptoren bindet. Golimumab, das unsere Patientin 6 Jahre lang erhielt, ist ein humaner monoklonaler Antikörper von genau diesem Typ [6]. Nach einer primären Stimulationstherapie wird Golimumab einmal im Monat subkutan verabreicht.

Tabelle 1: Differenzialdiagnosen der Hautveränderungen.

Erkrankungen	Anmerkungen
Chronisch entzündliche Darm-erkrankungen	Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
Hautveränderungen im Rahmen der Spondylitis ankylosans	Grunderkrankung der Patientin
Lupus pernio	Bräunliche, chronische Hautnoduli, welche an Gesicht, Hals, seltener an den Extremitäten und am Gesäss beobachtet werden [1, 2]
Pannikulitis	Entzündung des Unterhautgewebes
Pilzinfektionen	Z.B. Candida albicans, Trichophyton mentagrophytes, Histoplasma capsulatum [2]
Virale Infektionen	Hepatitis B und C, HIV, CMV, Ebstein-Barr und andere
Zöliakie	Auch (Gee-)Herter-Heubner-Syndrom genannt; glutenbedingte Enteropathie
Rheumatoide Arthritis	Autoimmunerkrankung
Morbus Behçet	Autoimmun vermittelte Vaskulitis [3, 4]
Non-Hodgkin-Lymphom	Bei malignen Erkrankungen können kleine, scharf begrenzte Granulome vorkommen, bezeichnet als Sarkoid-ähnliche Reaktion [1, 5]



Abbildung 2: Auf beiden Knien sowie am Hals stellte man sich erythematöse, infiltrierte, hart indurierte Papeln fest. Es lag keine epidermale Beteiligung vor.



Abbildung 3: Auf beiden Knien sowie am Hals stellte man sich erythematöse, infiltrierte, hart indurierte Papeln fest. Es lag keine epidermale Beteiligung vor.

Weiterführende Diagnostik und Diagnosestellung

Zum Ausschluss einer Organbeteiligung wurde eine Thorax/Abdomen-CT im Stehen durchgeführt. Die Thorax-CT zeigte eine diffuse, mediastinale Lymphadenopathie, die infrakarinär betont war (Abb. 4). Die beschriebenen Lungenveränderungen waren jedoch nicht typisch für eine Sarkoidose. Zudem zeigten sich apikal betonte narbige pleuropulmonale/subpleurale, von einer durchgemachten Lungentuberkulose stammenden Veränderungen, sowie unspezifische periphere/subpleurale und interstitiell betonte Infiltrate im rechten Unterlappen. Eine maligne Erkrankung konnte bei normalen Leukozytenwerten im Differenzialblutbild und unauffälligem Befund der Eiweisselektrophorese ausgeschlossen werden. Die pneumologische Beurteilung mittels Bronchoskopie und Feinnadelbiopsie stellte die Diagnose einer Sarkoidose Stadium II (zur Stadieneinteilung der pulmonalen Sarkoidose siehe Tab. 2). Die zum Ausschluss einer kardialen Beteiligung bei im Verlauf aufgetretenen Beinödemen und vorübergehender Erhöhung des pro-BNP-Wertes durchgeführte Echokardiografie ergab keinen kardialen Befall.

Erster Therapieversuch

Die Beinödeme wurden initial mit Diuretika und danach mit einem Diosmin-Präparat erfolgreich therapiert. Nach Rücksprache mit dem behandelnden Rheumatologen wurde die Therapie mit Golimumab abgesetzt. Dies hatte keinen Einfluss auf die Hautveränderungen. Auf eine Systemtherapie mittels Kortison bei initialer Sarkoidose im Stadium I wurde zunächst verzichtet. Nach Erhalt der pneumologischen Befunde und der Diagnosestellung einer Sarkoidose im Stadium II wurde eine systemische Kortisontherapie mit 0,3–0,6 mg/kg Körpergewicht für anfänglich 6 Wochen eingeleitet. Zur weiteren Behandlung der Grunderkrankung (Morbus Bechterew) sowie der neu diagnostizierten Sarkoidose wurde die Patientin für die Sarkoidose-Sprechstunde im Kantonsspital angemeldet.



Abbildung 4: Die Thorax-CT zeigte eine diffuse, mediastinale Lymphadenopathie, die infrakarinär betont war.

Kommentar

Die Sarkoidose zählt zu den seltenen Erkrankungen mit noch unbekannter Ursache, gehört dort aber zu den häufigeren. Sie kann durch viele Trigger ausgelöst werden [2, 5, 7]. Für die hausärztliche Versorgung von immunsupprimierten Patientinnen und Patienten mit einer neu diagnostizierten Sarkoidose ist besonders wichtig, erfahrene Spezialistinnen und Spezialisten zu konsultieren und im interdisziplinären Team weitere therapeutische und auch diagnostische Schritte zu besprechen. Der gleiche Ansatz gilt bei Patientinnen und Patienten, die mit TNF-alpha-Inhibitoren behandelt werden.

Konklusion

Vor allem bei der pulmonalen Sarkoidose gelten Kortikosteroide als Erstlinientherapie [2, 8]. Bei ungenügendem Therapieansprechen oder Intoleranz der Steroidtherapie werden Immunsuppressiva und Antimetaboliten als Zweitlinien-Medikamente eingesetzt [2, 8, 9]. Bereits seit mehreren Jahren haben sich TNF-alpha-Inhibitoren als wirksame, steroidsparende Alternative im therapeutischen Arsenal bei Sarkoidosen etabliert [2, 7, 9]. Mehreren Berichten zufolge werden diese Wirkstoffe jedoch paradoxerweise entgegen ihrer therapeutischen Wirkung mit dem Auftreten und Wiederauftreten von Autoimmunerkrankungen assoziiert, da anti-TNF-alpha-Wirkstoffe möglicherweise vorbestehende entzündliche Prozesse verschlimmern könnten [1, 4, 10]. Die Entstehungsmechanismen von sekundären autoimmunologischen Erkrankungen unter TNF-alpha-Inhibitoren sind zwar noch ungeklärt, es wird aber vermutet, dass die TNF-Blockade auch Autoimmunprozesse auslöst [3, 11]. Hierauf stützt sich auch die Hypothese eines durch die Inhibition von TNF-alpha gestörten Zytokingleichgewichts [4, 11].

Tabelle 2: Die Scadding-Stadien der pulmonalen Sarkoidose [1, 7].

Stadium I	Symmetrische Lymphknotenvergrößerung ohne sichtbaren Befall des Lungengewebes
Stadium II	Beidseitige Lymphknotenvergrößerung mit diffuser Bildung von Granulomen im Lungengewebe
Stadium III	Lungenbefall ohne Lymphknotenvergrößerung
Stadium IV	Fibrotischer Umbau des Lungengewebes mit Funktionsverlust der Lunge

Der erste beschriebene Sarkoidose-Fall in Brasilien aus dem Jahr 2013 ähnelt unserem [12]: es handelte sich um eine etwa 50-jährige Patientin, die seit 10 Jahren unter einer rheumatoiden Arthritis litt und mit 50 mg Etanercept subkutan wöchentlich behandelt wurde. 6 Monate nach Therapiebeginn entwickelte die Patientin auf dem rechten Oberschenkel und Gesäss kutane erythematöse Läsionen. Erst nach einer Reihe von Untersuchungen fiel die Diagnose auf eine Sarkoidose [12]. In der Literatur werden vereinzelte Sarkoidose-Fälle unter dem TNF-alpha-Inhibitor Adalimumab beschrieben. Beispielsweise berichteten Bhargava et al. im Jahr 2013 über eine 31-jährige Patientin in den USA, bei der 18 Monate zuvor die Diagnose einer Psoriasis-Arthritis gestellt worden war [11]. Nach ca. 6- bis 8-wöchiger Therapie mit den TNF-alpha-Inhibitoren (Infliximab gefolgt von Adalimumab) entwickelte die Patientin eine Sarkoidose. Bereits 2008 beschrieben Bhargava et al. zwei Fälle mit der Entwicklung von entzündlichen rheumatischen Erkrankungen unter Anti-TNF-alpha-Behandlung (Infliximab bzw. Etanercept) als Paradox [10]. Bereits seit der Zulassung des ersten TNF-alpha-Inhibitors Infliximab im Jahr 1999 zur Therapie des schwergradigen, aktiven und fistulierenden Morbus Crohn bieten die TNF-alpha-Inhibitoren bei adäquater Betreuung ein gutes Sicherheitsprofil für die klinische Praxis [2]. Auch in den letzten 10 Jahren haben TNF-alpha-Inhibitoren einen wichtigen therapeutischen Meilenstein bei der Behandlung von entzündlichen Arthropathien – wie im hier beschriebenen Fall der ankylosierenden Spondylitis – gesetzt [3, 13, 14]. Das Nutzen/Risikoprofil der TNF-alpha-Inhibitoren wird generell als günstig betrachtet [13]. Im Vergleich zu den

anderen Therapiemöglichkeiten der ersten und zweiten Linie setzt die Wirkung der TNF-alpha-Inhibitoren relativ schnell ein und dauert meist bei fortlaufender Therapie mehrere Jahre an [7, 9, 13]. Inzwischen liegen Sicherheitsdaten zu dieser Arzneimittelklasse aus mehreren Jahrzehnten vor [13, 14]. Bei vielen Autoimmunerkrankungen ist deren Wirksamkeit und Sicherheit sehr gut belegt [13].

Kommentar

Zusammenfassend werfen die oben beschriebenen Berichte und Analysen die Frage auf, ob unsere Patientin zu den seltenen paradoxen Fällen gehört, die eine sekundäre autoimmunologische Erkrankung durch die Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren entwickeln oder ob die Patientin bereits früher an einer Sarkoidose erkrankt war, die durch die Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren über Jahre hinweg maskiert wurde. Dieser Einzelfall könnte zur Lösung des Huhn-Ei-Paradoxons beitragen, um bei seltenen klinischen Bildern festzustellen, inwieweit die kausalen Zusammenhänge zwischen der Wirkung einer Autoimmuntherapie, einer durch die Therapie verursachten Maskierung oder einer ursprünglichen Autoimmunerkrankung korrelieren. Dennoch bleibt die Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren ein grosser Fortschritt, von dem viele Patientinnen und Patienten profitieren.

Literatur

- 1 Finger R, Rodriguez R, Schönegg R, Kluckert T, Brutsche M. Sarkoidose: ein klinisch orientierter Überblick. CURRICULUM. Schweiz Med Forum. 2013;13(13–14):268.
- 2 Prasse A. The diagnosis, differential diagnosis, and treatment of sarcoidosis. Dtsch Arztebl Int. 2016;113:565–74.
- 3 Wick-Urban B. TNF-alpha-Antagonisten: Immunbiologika bei Entzündungen | PZ – Pharmazeutische Zeitung. Ausgabe 27/2013
- 4 Amboss. Sarkoidosis. Verfügbar unter: <https://www.amboss.com/us/knowledge/Sarcoidosis/> [Zugriff am 22.07.2021].
- 5 Swissmedic-genehmigte Fachinformation zu Golimumab. Verfügbar unter: <https://www.compendium.ch/product/1164168-simponi-fertigpen-inj-los-50-mg-0-5ml#MPro7450>
- 6 Seeliger B, Prasse A. Immunmodulation bei autoimmunen interstitiellen Lungenerkrankungen. Kompass Autoimmun. 2021;3:2–9.
- 7 Graf L, Geiser T. Die Sarkoidose – Das Chamäleon unter den Systemerkrankungen. Swiss Med Forum. 2018;18(35):695–701.
- 8 Susanna FN, Pavesio C. Okuläre Nebenwirkungen von biologischen TNF-Medikamenten – eine Übersicht. Kompass Ophthalmol. 2020;6:120–6.
- 9 Toussiro E, Pertuiset E, Kantelip B, Wendling D. Sarcoidosis occurring during anti-TNF-alpha treatment for inflammatory rheumatic diseases: report of two cases. Clin Exp Rheumatol. 2008 Mai-Jun;26(3):471–5.
- 10 Bhargava S, Perlman DM, Allen TL, Ritter JH, Bhargava M. Adalimumab induced pulmonary sarcoid reaction. Respir Med Case Rep. 2013;10:53–5.
- 11 Unterstell N, Bressan AL, Gripp AC. Systemic sarcoidosis induced by etanercept: first Brazilian case report. An Bras Dermatol. Nov-Dec 2013;88(6 Suppl 1):197–9.
- 12 Kiltz U, Braun J, DGRh et al. Langfassung zur S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Update 2019. Z Rheumatol 78, 3–64 (2019).
- 13 Hilezian F, Maarouf A, Boutiere C. Under the aegis of the French Multiple Sclerosis Society, et al. TNF- α inhibitors used as steroid-sparing maintenance monotherapy in parenchymal CNS sarcoidosis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2021;92:890–6.
- 14 Ma Z, Liu X, Xu X, Jiang J, Zhou J, Wang J, et al. Safety of tumor necrosis factor-alpha inhibitors for treatment of ankylosing spondylitis: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017 Jun;96(25):e7145.

Disclosure statement
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Inga Organ
General practice
Uznacherstrasse 1
CH-8722 Kaltbrunn
[Ingajij\[at\]hotmail.com](mailto:Ingajij[at]hotmail.com)

Take-home messages

- Die Sarkoidose (Morbus Boeck) ist eine seltene, multisystemische, heterogene granulomatöse Entzündung von noch unbekannter Ursache.
- Die TNF-alpha-Inhibitoren haben sich seit über einem Jahrzehnt als wirksame und steroidsparende Alternative im therapeutischen Arsenal gegen Sarkoidose etabliert.
- Einzelne Fallbeschreibungen (wie derjenige im vorliegenden Artikel) lassen vermuten, dass eine Sarkoidose paradoxerweise auch als inflammatorische Nebenwirkung einer Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren entstehen kann.
- Deshalb sollte bei Patientinnen und Patienten, bei denen während einer langfristigen Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren seltene Autoimmunerkrankungen auftreten, auch an eine mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkung gedacht werden.
- Eine paradoxe Entzündungsreaktion mit einem TNF-alpha-Inhibitor schliesst die Anwendung anderer TNF-Inhibitoren nicht aus, da unter adäquater Betreuung das Nutzen/Risikoprofil dieser Substanzklasse für die klinische Praxis allgemein als günstig betrachtet wird.