

*CAR-T-Zell-Therapie***Game-Changer in der Rheumatologie?**

Die Depletion und das folgende «Reset» der B-Zell-Population mithilfe von CAR-T-Zellen sind ein Hoffnungsträger in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen, insbesondere bei den schwierig zu therapierenden und prognostisch ungünstigen Bindegewebserkrankungen. Zahlreiche innovative Zelltherapien auf Basis von CAR-T-Zellen befinden sich aktuell in klinischen Studien, wie eine Vielzahl von Präsentationen im Rahmen des EULAR 2025 zeigte.

**D**ie CAR-T-Zell-Therapie wird seit mehreren Jahren in der Behandlung verschiedener B-Zell-Tumoren erfolgreich eingesetzt. Die B-Zell-depletierende Methode beruht auf autologen T-Zellen, in die gentechnisch ein chimärer Antigenrezeptor (CAR) eingebaut wird. Dieser Rezeptor richtet sich gegen den Oberflächenmarker CD19 auf praktisch allen B-Zellen. Bindet der CAR an eine B-Zelle, wird diese durch die modifizierte T-Zelle zerstört. Die Folge ist eine tiefe Depletion der B-Zell-Population, die auch Lymphknoten und peripheres Gewebe erreicht. Seit einiger Zeit wird dieser Ansatz auch in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen untersucht und es besteht die Hoffnung, dass die Therapie einen «Reset» des Immunsystems und damit ein langfristig gutes Ansprechen bewirken kann. In praxi beruht die Methode auf der Modifikation patienteneigener T-Zellen, die ex vivo modifiziert werden. Zahlreiche Biotech-Unternehmen haben mittlerweile proprietäre CAR entwickelt, die zusätzlich zum Rezeptor gegen CD19 noch weitere Domänen aufweisen, die die Wirkung verstärken bzw. modifizieren sollen.

Fallserien sprechen für gute Ergebnisse bei einer Reihe entzündlich rheumatischer und muskuloskelettaler Erkrankungen. Im Rahmen des EULAR 2025 wurde nun eine Reihe von Studien und Fallberichten zu unterschiedlichen potenziellen Indikationen der CAR-T-Zell-Therapie vorgestellt. Dabei werden auch bereits CAR-T-Zell-Produkte untersucht, die neben dem CD19-Rezeptor weitere immunmodulierende Proteine tragen.

### **Substanzielle klinische Verbesserungen bei systemischer Sklerose**

Auf besonderes Interesse stösst der Einsatz von CAR-T-Zellen bei der systemischen Sklerose (SSc), die aktuell nur schlecht auf Therapieversuche anspricht und in vielen Fällen mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist. Unter allen rheumatologischen Erkrankungen weist die SSc die höchste Mortalität auf. Ein CAR-T-Zell-Produkt, das unter anderem in der Indikation SSc untersucht wird, ist Resecabtagene autoleucel, das auf CAR-T-Zellen basiert, die sich einerseits gegen CD19 richten, darüber hinaus aber auch das kostimulatorische Protein 4-1BB tragen.

Patienten mit entweder schwerer Haut- oder Organbeteiligung (Lunge, Herz, Niere) werden in der Phase-I/II-Studie RESET-SSc™ nach dem Absetzen aller immunmodulatorischen Therapien mit einer einzigen Infusion von Resecabtagene autoleucel behandelt. Im Rahmen des Kongresses wurden nun erste Ergebnisse über ein Follow-up von drei Monaten vorgestellt. Sie zeigen eine tiefe B-Zell-Depletion im Gewebe, nachgewiesen durch Biopsien von Lymphknoten. Nach rund acht Wochen begann die Erholung der B-Zell-Population. Prof. Dr. Dinesh Khanna von der University of Michigan (USA) stellte im Rahmen des EULAR 2025 Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der ersten beiden Patienten aus RESET-SSc™ vor, die beide unter einer SSc mit schwerer kutaner Symptomatik litten. Während Patient 1 als Nebenwirkung ein leichtes Zytokinfreisetzungssyndrom (cytokine release syndrome, CRS) durchmachte, das mit intravenöser Flüssigkeitszufuhr gut zu managen war, kam es bei Patient 2 zu einem Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndrom (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) vom Grad 3, das unter Dexamethason innerhalb von zwei Tagen abklang. Beide Patienten zeigten substanzielle klinische Verbesserungen sowie eine signifikante Reduktion der Behinderung. Einer der beiden Patienten wies bei Einschluss eine leichte interstitielle Lungenerkrankung auf. Nach der CAR-T-Infusion besserten sich sowohl der computertomografische Befund als auch die forcierte Vitalkapazität. Die bei einem Patienten durchgeführte Kapillaroskopie der Nagelfalte ergab eine weitgehende Normalisierung der Durchblutungssituation. (1)

Was mit einer CAR-T-Zell-Therapie möglich ist, zeigte der Fall einer Patientin mit systemischer Sklerose, die bereits im Jahr 2022 in einem akademischen Setting eine Behandlung mit CD19-CAR-T-Zellen der dritten Generation erhalten hatte. Die Patientin litt unter einer rapide progredienten SSc mit interstitieller Lungenerkrankung und hatte eine katastrophale Prognose. Unmittelbar nach der CAR-T-Infusion war kein Erfolg zu bemerken, berichtet PD Dr. Wolfgang Merkt von der Universität Düsseldorf (D), der vor zwei Jahren in Heidelberg die Behandlung durchgeführt hatte. Aus diesem Grund wurde eine Therapie mit Mycophenolat und Nintedanib begonnen.

Innerhalb der zwei Jahre nach Infusion kam es allerdings zu einer eindrucksvollen Verbesserung sowohl der Klinik als auch der Serologie. Innerhalb von 15 Monaten verschwanden die Autoantikörper vollständig, die Hautsymptomatik verbesserte sich, vor allem aber ging die Lungenfibrose um mehr als die Hälfte zurück. Mycophenolat wurde abgesetzt, Nintedanib wird weiter verabreicht. Allerdings betonte der Experte anlässlich der Präsentation, dass der Fall eine Reihe von Fragen offenlasse. So persistieren die CAR-T-Zellen im Organismus der Patientin seit mittlerweile zwei Jahren und auch die Depletion der B-Zellen hält an, was ungewöhnlich ist und ein potenzielles Sicherheitsproblem darstellen könnte. Bislang traten allerdings keine Infektionskomplikationen auf, eine COVID-Erkrankung wurde ohne Hospitalisierung überstanden und es mussten keine Immunglobuline infundiert werden. (2)

### Gute Daten auch bei Lupus und rheumatoider Arthritis

Ebenfalls untersucht wird Resecabtagene autoleucel in der Indikation Lupus erythematoses. In die Studie RESET-SLE wurden Patienten mit einem systemischen Lupus erythematoses (SLE) sowohl mit als auch ohne Nierenbeteiligung eingeschlossen. Primärer Endpunkt war die Sicherheit. Zum Zeitpunkt der Präsentation hatten acht Patienten die Therapie erhalten (je vier mit und ohne Nierenbeteiligung). Die Behandlung wurde weitgehend gut vertragen, in zwei Fällen kam es zu einem CRS vom Grad 1, in einem Fall trat ein ICANS vom Grad 4 auf, das jedoch gut überstanden wurde. Klinische Ergebnisse wurden als sekundäre Endpunkte ausgewertet. Drei der vier Patienten ohne Nierenbeteiligung hatten zum Zeitpunkt der Publikation eine Remission nach den DORIS(Definition of Remission in SLE)-Kriterien erreicht und benötigten weder Steroide noch Immunmodulatoren. Von den Patienten aus der Nephritis-Kohorte hatte einer eine DORIS-Remission erreicht, die Remissionsdaten der anderen lagen noch nicht vor. In allen Fällen wurden Verbesserungen der relevanten Scores beobachtet. (3)

Angesichts der leicht verfügbaren guten Behandlungsmöglichkeiten bei rheumatoider Arthritis (RA) spielt diese Indikation in der Forschung zu CAR-T-Zellen eine untergeordnete Rolle. Allerdings könnte sich diese Therapie für refraktäre RA-Fälle sehr wohl anbieten, wie eine Serie von drei Fällen nahelegt, die von Dr. Zhu Chen von der University of Science and Technology of China präsentiert wurden. Die Rationale für den experimentellen Einsatz dieser Therapie liegt in der Tatsache, dass autoreaktive B-Zellen eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Krankheitsaktivität bei RA spielen. Daher ist eine B-Zell-depletierende Therapie mit Rituximab auch eine Option bei RA. Eine tiefe Depletion der B-Zellen bietet sich also auch in dieser Indikation an.

Die chinesische Gruppe ging jedoch noch einen Schritt weiter und entwickelte CAR-T-Zellen der vierten Generation, die zusätzlich Immunglobulinfragmente gegen Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha und Interleukin-6 sezernieren. Im Rahmen einer «proof of concept»-Studie wurden diese Zellen drei Patienten mit refraktärer RA infundiert. Alle drei erreichten in-

nerhalb von 12 Wochen eine DAS28-CRP-Remission (DAS28-CRP: Disease Activity Score 28-joint count using C-reactive protein). Ebenso verschwand der Rheumafaktor bei allen drei Patienten. Die Behandlung wurde gut vertragen, es traten weder ICANS noch CRS auf. Nach 12 Monaten waren zwei Patienten in Remission, und einer erreichte eine niedrige Krankheitsaktivität. Biologika konnten bei zwei Patienten gänzlich abgesetzt werden, einer begann nach sechs Monaten neuerlich eine Therapie mit Tocilizumab. (4)

### CAR-T-Zell-Therapien «off the shelf» – die Zukunft?

Einen Ansatz, der sich grundsätzlich von anderen experimentellen CAR-T-Zell-Therapien unterscheidet, präsentierte Dr. Vaneet Sandhu von Fate Therapeutics in San Diego (USA): CAR-T-Zellen auf Basis induzierter pluripotenter Stammzellen aus einer Zellbank. Dieser «off the shelf»-Ansatz könnte sich in mehrfacher Hinsicht als vorteilhaft erweisen. Er verspricht im Vergleich zum Einsatz patienteneigener T-Zellen nicht nur eine ressourcenschonendere und damit kostengünstigere Therapie, er könnte auch das Problem umgehen, dass die patienteneigenen T-Zellen bei vielen Autoimmunerkrankungen nicht voll funktionsfähig sind. Bislang wurden diese Zellen an drei Patienten mit SLE untersucht, wobei sich ein günstiges Sicherheitsprofil und eine effektive B-Zell-Depletion zeigten. Der erste behandelte Patient hatte nach sechs Monaten eine klinische Remission gemäss den DORIS-Kriterien und einen «Low Lupus Disease Activity State» erreicht, nachdem bereits drei Monate nach der Infusion die Steroide abgesetzt werden konnten. Auch bei den beiden anderen, später behandelten Patienten zeigten sich bereits Hinweise auf gutes Ansprechen. (5) □

Reno Barth

Quelle: EULAR 2025, 11.–14. Juni 2025, Barcelona

Referenzen:

1. Khanna D et al.: RESET-SSc™: Clinical Trial Evaluating Rese-cel (Resecabtagene Autoleucel), A Fully Human, Autologous 4-1BB Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Systemic Sclerosis. Presented at EULAR 2025; OP0338.
2. Merkt W et al.: Two years on persisting CD19.CAR-T cells and nintedanib: clinical response of systemic sclerosis-associated pulmonary fibrosis. Presented at EULAR 2025; OP0292.
3. Sheikh S et al.: RESET-SLE: Clinical Trial Evaluating Rese-cel (Resecabtagene Autoleucel), a Fully Human, Autologous 4-1BB Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Non-Renal SLE and Lupus Nephritis. Presented at EULAR 2025; OP0202.
4. Chen Z et al.: T Fourth-generation chimeric antigen receptor T-cell therapy in difficult-to-treat rheumatoid arthritis. Presented at EULAR 2025; OP0291.
5. Sandhu V et al.: Treatment of Refractory Systemic Lupus Erythematosus with Off-the-Shelf iPSC derived Anti-CD19 CAR T-cell Therapy. Presented at EULAR 2025; OP0032.