MedWiss.Online

Zelltherapie bei schwerer rheumatoider Arthritis erfolgreich

Charité-Studie zeigt bei ersten Patient:innen die Wirksamkeit von CD19-CAR-T-Zellen

Immuntherapien wie die CAR-T-Zell-Therapie werden vor allem zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt. Künftig sollen die individuellen Präparate, hergestellt aus den eigenen Abwehrzellen, auch Autoimmunerkrankungen heilen helfen. An der Charité – Universitätsmedizin Berlin haben jetzt sechs Patient:innen mit besonders schwerer rheumatoider Arthritis eine solche Behandlung erhalten. Das Ergebnis dieser weltweit ersten klinischen Studie: Bei allen Teilnehmenden ging die Krankheitsaktivität deutlich zurück, berichten die Forschenden im Fachmagazin Nature Medicine*. Drei der Behandelten konnten zum Studienende auf jegliche Medikamente gegen rheumatoide Arthritis verzichten.

Rheumatoide Arthritis ist eine chronische Erkrankung, bei der das Immunsystem fälschlicherweise die eigenen Gelenke angreift. Das führt zu wiederkehrenden Entzündungen, geschwollenen Gelenken und im weiteren Krankheitsverlauf zu Gelenkschäden. Derzeit verfügbare Therapien können das Entzündungsgeschehen oft gut eindämmen, in aller Regel heilen sie die Erkrankung aber nicht. Betroffene müssen daher lebenslang Medikamente einnehmen, darunter Entzündungshemmer oder auch Medikamente, die das Immunsystem unterdrücken, mit allen damit verbundenen Nebenwirkungen.

Bei einigen Patient:innen wirken selbst mehrere und neuere Therapien nicht ausreichend. Mediziner:innen sprechen dann von einer therapieresistenten Erkrankung. Für die Betroffenen heißt das: anhaltende Schmerzen, Bewegungseinschränkungen und erhebliche Einschnitte in die Lebensqualität. „Ein Grund dafür könnten fehlgeleitete B-Zellen sein, also Gedächtniszellen des erworbenen Immunsystems, die möglicherweise nach einer Infektion in Lymphknoten, Knochenmark oder Gelenkgewebe überleben und dort krankmachende, gegen den eigenen Körper gerichtete Antikörper bilden und die Entzündung immer aufs Neue anfachen“, sagt Prof. David Simon, der die aktuelle Studie zusammen mit Prof. Gerhard Krönke an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité für genau diese Patientengruppe entworfen hat.

Die Hoffnung der Forschenden: CAR-T-Zellen, im Labor genetisch veränderte, körpereigene Abwehrzellen, könnten die fehlgeleiteten B-Zellen gezielt und auch tief im Gewebe aufspüren, das krankhafte B-Zell-Gedächtnis möglichst tiefgreifend zurücksetzen und so gewissermaßen einen Neustart des B-Zell-Systems ermöglichen.

Zelluläre Therapie stellt das Immunsystem neu auf

Eigentlich für die Krebstherapie entwickelt, werden CAR-T-Zellen inzwischen immer breiter eingesetzt. Während Immunzellen von Patient:innen bei einer Krebserkrankung „Nachhilfe“ darin erhalten, Tumorzellen spezifisch zu erkennen und unschädlich zu machen, ist das Ziel bei Autoimmunerkrankungen, die Aufmerksamkeit von Abwehrzellen auf fehlgeleitete Gedächtniszellen zu lenken. „Das Erkennungszeichen vieler B-Zellen, sowohl das krankhafter B-Zellen bei Krebserkrankungen des Bluts oder der Lymphe als auch das fehlgeleiteter B-Zellen bei rheumatoider Arthritis, ist das Oberflächenmolekül CD19 – man könnte sagen, es ist eine Art ‚Namensschild‘“, erklärt David Simon. „Damit sie als CAR-T-Zellen die krankmachenden Zellen

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de

entdecken und beseitigen können, statten wir patienteneigene Abwehrzellen mit genau dieser Information aus – sozusagen einem Suchsensor, der das Molekül CD19 erkennt."

Für eine solche CD19-CAR-T-Zell-Therapie werden Patient:innen zunächst T-Zellen aus dem Blut entnommen, das sind Abwehrzellen, die normalerweise infizierte oder krankhaft veränderte Zellen erkennen und beseitigen. Im Labor werden diese Zellen gentechnisch verändert und mit dem entscheidenden Erkennungsmerkmal versehen, dem chimären, also künstlichen, Antigenrezeptor, kurz CAR, der zielgenau an das Molekül CD19 andockt. Bevor Patient:innen die veränderten Abwehrzellen mit einer einmaligen Infusion zurückerhalten können, muss eine kurze vorbereitende Chemotherapie Platz im Immunsystem schaffen. Dabei wird die Zahl bestimmter Immunzellen vorübergehend reduziert, damit sich die CAR-T-Zellen anschließend gut vermehren und ihre Aufgabe erfüllen können. Zurück im Körper beginnen die veränderten Abwehrzellen nach dem Kennzeichen CD19 zu suchen und greifen Zellen mit diesem Merkmal gezielt an. Vorübergehend entfernen sie dabei alle CD19-tragenden B-Zellen, was einen Neustart des Immunsystems ermöglicht und dazu beiträgt, auch die langlebigen und sonst schwer erreichbaren krankhaften B-Zellen in den Gelenken auszuschalten.

Geht der Plan bei schwer behandelbarer rheumatoider Arthritis auf?

Für die weltweit erste klinische Studie, die die Wirksamkeit eines CD19-CAR-T-Zell-Präparats bei rheumatoider Arthritis prüfen soll, hat das Forschungsteam an der Charité zunächst sechs Patient:innen mit besonders schwerem Krankheitsverlauf zur Behandlung ausgewählt. Die drei Frauen und drei Männern im Alter von 31 bis 69 Jahren hatten in den vergangenen Jahren bis zu acht neuere zielgerichtete oder biologische Therapien erhalten, alle hatten nicht ausreichend geholfen.

Die nun entscheidende Frage: Können CAR-T-Zellen die fehlgeleiteten B-Zellen in den Gelenken aufspüren und ist ihr Einsatz nicht nur wirksam, sondern auch sicher? Die Ergebnisse des ersten Teils der COMPARE-Studie sind für die Forschenden wegweisend: „Bei allen sechs Behandelten ging die Krankheitsaktivität deutlich zurück. Drei der Patient:innen waren zum Ende der Beobachtungszeit von bis zu einem Jahr ohne jegliche Rheumamedikation in einer anhaltenden Ruhephase der Erkrankung, wir nennen diesen Zustand ‚Remission'", so Gerhard Krönke, der die gemeinsame Arbeitsgruppe Klinische Rheumatologie an der Charité und dem Deutschen Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), einem Leibniz-Institut, leitet. „Das ist besonders bemerkenswert, da bei ihnen bisher keine der bekannten Therapien die Beschwerden ausreichend lindern konnte."

Offenbar konnte die Zelltherapie nicht nur die Entzündung in den Gelenken vorübergehend bremsen, die veränderten Abwehrzellen haben krankheitsfördernde B-Zellen auch in tiefer liegenden Rückzugsorten wie Knochenmark, Lymphknoten und Gelenkgewebe ausfindig gemacht und beseitigt. Die für die rheumatoide Arthritis typischen Autoantikörper waren stark zurückgegangen, stellte das Forschungsteam bei den regelmäßigen Nachuntersuchungen der behandelten Patient:innen in den darauffolgenden zwölf Monaten fest.

Mehr noch: „Als sich das B-Zell-System später wieder erholte, kehrten überwiegend junge, noch nicht durch die Erkrankung geprägte B-Zellen zurück. Die zuvor vorhandenen, gegen den eigenen Körper gerichteten B-Zellen hingegen waren bei fast allen Behandelten vorerst nicht mehr nachweisbar – ein Hinweis darauf, dass die Behandlung das fehlerhafte Immungedächtnis tatsächlich zurücksetzen kann", betont David Simon. Dagegen blieben schützende Antikörper etwa gegen Windpocken oder Erreger wie Tetanus aus früheren Impfungen erhalten. Trotz der tiefen B-Zell-Beseitigung geht offenbar nicht das gesamte schützende Antikörpergedächtnis verloren. Mögliche Auswirkungen der Therapie auf das Immunsystem über längere Zeiträume hinweg müssen allerdings noch erforscht werden.

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de

Erste Erfolge und gleichzeitig noch ein Stück des Weges

Die Studie zeigt, dass nach einer einmaligen CAR-T-Zell-Therapie bei einzelnen Patient:innen eine länger anhaltende Beschwerdefreiheit ohne Medikation, ein Ruhen der Erkrankung, eine Remission, möglich ist. Statt der Versuche, die Entzündung in den Gelenken dauerhaft medikamentös zu unterdrücken, könnte es zukünftig bei ausgewählten Patient:innen mit rheumatoider Arthritis und ausbleibendem Behandlungserfolg möglich sein, das fehlgeleitete immunologische Gedächtnis gezielt zurückzusetzen und so die fortwährenden Entzündungen zu stoppen.

Dennoch bleibt die CAR-T-Zell-Therapie bei Autoimmunerkrankungen und insbesondere bei rheumatoider Arthritis weiterhin experimentell. Langzeiterfahrungen gibt es noch nicht. Außerdem haben bei der aktuellen Untersuchung nicht alle behandelten Patient:innen gleich stark auf die Therapie reagiert. Ein Teil sprach nicht vollständig an und in einem Fall kehrte die Erkrankung nach einer zunächst medikamentenfreien Ruhephase zurück. Die bisherigen Daten zur Sicherheit einer Behandlung bewerten die Forschenden dagegen als ermutigend: „Nachdem die Teilnehmenden die CD19-CAR-T-Zellen erhalten hatten, beobachteten wir bei allen lediglich vorübergehend eine leichte bis mäßige Entzündungsreaktion, die sich gut behandeln ließ. Schwere neurologische Komplikationen oder andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Infektionen gab es kaum“, erklärt Dr. Marie Luise Hütter-Krönke, Ärztliche Leiterin der hämatologischen Studienzentrale der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie am Campus Benjamin Franklin.

In einem zweiten Studienabschnitt mit zehn weiteren Patient:innen werden die Forschenden den neuen Therapieansatz mit einem bei rheumatoider Arthritis bereits zugelassenen Medikament, das sich ebenfalls gegen B-Zellen richtet, vergleichen. Auf diese Weise wollen sie klären, ob CAR-T-Zellen stärker und länger wirken und das Immungedächtnis tatsächlich zurücksetzen. Bestätigt sich das neue Konzept in dieser und weiteren, größeren Studien, könnte es langfristig zu einer Alternative für Patient:innen werden, deren Leben stark beeinträchtigt ist und für die es bisher keine ausreichende Behandlung gibt.

*Albach FN, Rehm MC, Hütter-Krönke ML, Le TH et al. CD19 CAR-T cell therapy for treatment-refractory seropositive rheumatoid arthritis: a Phase 1 trial. Nat Med 2026 Aug 27. doi: 10.1038/s41591-026-04603-3

Über die Studie

Mitgewirkt haben an der COMPARE-Studie Phase 1 von 2 zur Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit einer CD19-CAR-T-Zell-Therapie bei behandlungsresistenter rheumatoider Arthritis insbesondere Forschende der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité sowie der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie am Campus Benjamin Franklin, des Exzellenzclusters ImmunoPreCept, des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums (DRFZ), ein Leibniz-Institut und des Fraunhofer-Instituts für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP. Die an der Charité initiierte und konzipierte Studie wurde zudem von Kyverna Therapeutics unterstützt. Das auf Immuntherapien spezialisierte Unternehmen hatte keinen Einfluss auf Studiendesign, Datenerhebung und -analyse sowie die Darstellung der Ergebnisse.

Links:

Originalpublikation
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie
Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie (CBF)

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de

Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ)
Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de