

Center for Interdisciplinary Rheumatology,
Immunology and Autoinflammation
(INDIRA) and Department for Internal Medicine II

SLE und SSc – Standardtherapien vs. Zell-Therapien

Prof. Dr. Jörg Henes

28.06.2025



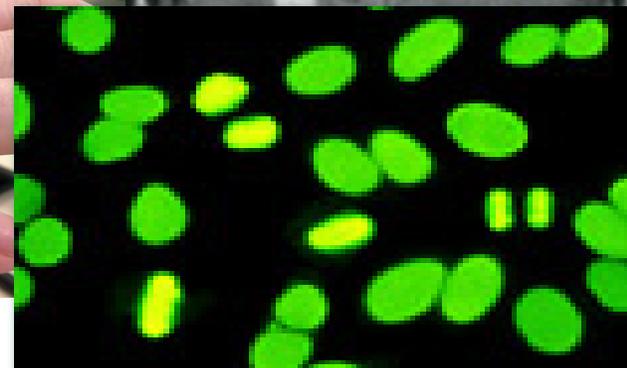
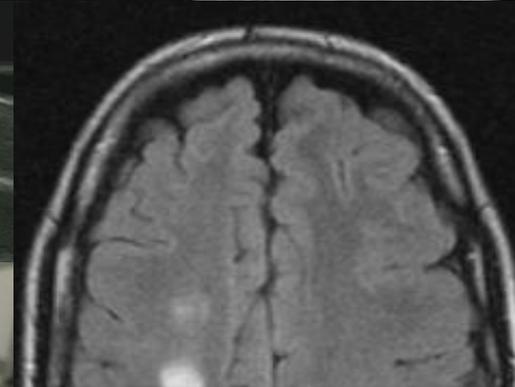
Disclosures

- **ABBVIE**
- **Boehringer-Ingelheim**
- **BMS**
- **GSK**
- **Janssen**
- **Novartis**
- **NEOVII**
- **Roche/Chugai**
- **SOBI**
- **UCB**



Steckbrief Systemischer Lupus

- Hautveränderungen
- Schmetterlingserythem
- Vernarbende Alopezie
- Arthritis/Jacchoud-Arthropathie
- ZNS Manifestation
- Renale Beteiligung
- Anti-Phospholipid-Syndrom
- Typ. Auto-Antikörper: ANAs, dsDNA-AK, Sm-AK

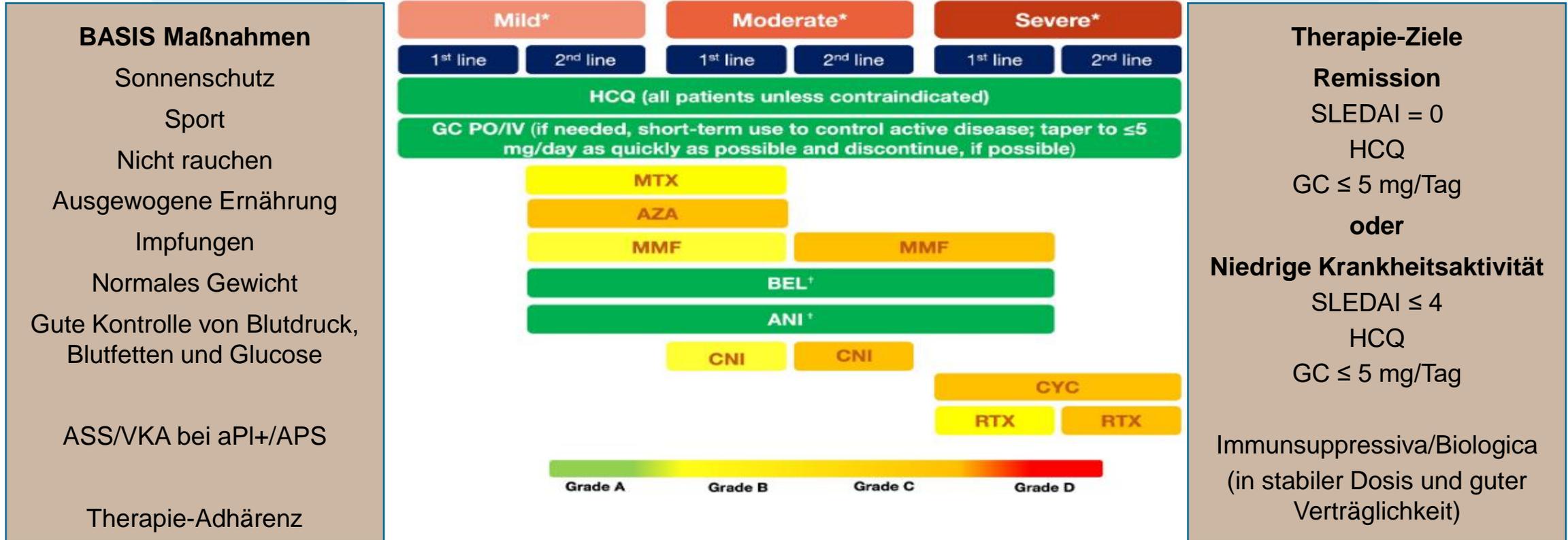


Muster homogen. AntidsDNS
Anti-Histone

SLE - EULAR 2023 Empfehlungen zur Therapie

Recommendation

Treatment of Non-Renal Systemic Lupus Erythematosus



Mild: Konstitutionelle Symptome, milde Arthritis, Hautausschlag $\leq 9\%$ BSA, Plättchen $50-100 \times 10^3/\text{mm}^3$, **SLEDAI ≤ 6** ; BILAG C oder ≤ 1 BILAG B Manifestation

Moderat: RA-ähnliche Arthritis, Hautausschlag 9-18% BSA, Hautvaskulitis $\leq 18\%$ BSA, Plättchen $20-50 \times 10^3/\text{mm}^3$; Serositis; **SLEDAI 7-12**; ≥ 2 BILAG B Manifestationen

Schwer: Haupt-Organ bedrohende Erkrankung (Niere ZNS, Myelitis, Pneumonitis, mesenterische Vaskulitis), Thrombozytopenie mit Plättchen $< 20 \times 10^3/\text{mm}^3$, TTP-ähnliche Erkrankung oder akutes hämophagozytisches Syndrom; **SLEDAI > 12** ; ≥ 1 BILAG A Manifestation.

SLE - Stammzelltransplantation

Kleine Studie mit 7 Patienten aus Berlin mit zwar guten Ergebnissen aber 2 Todesfällen
 Konditionierung: CYC 4 x 50mg/kg + rATG (Fresenius) (3 x?) 30mg/kg; CD34+ Selektion erfolgt

Table 2. Demographic data and clinical features of patients

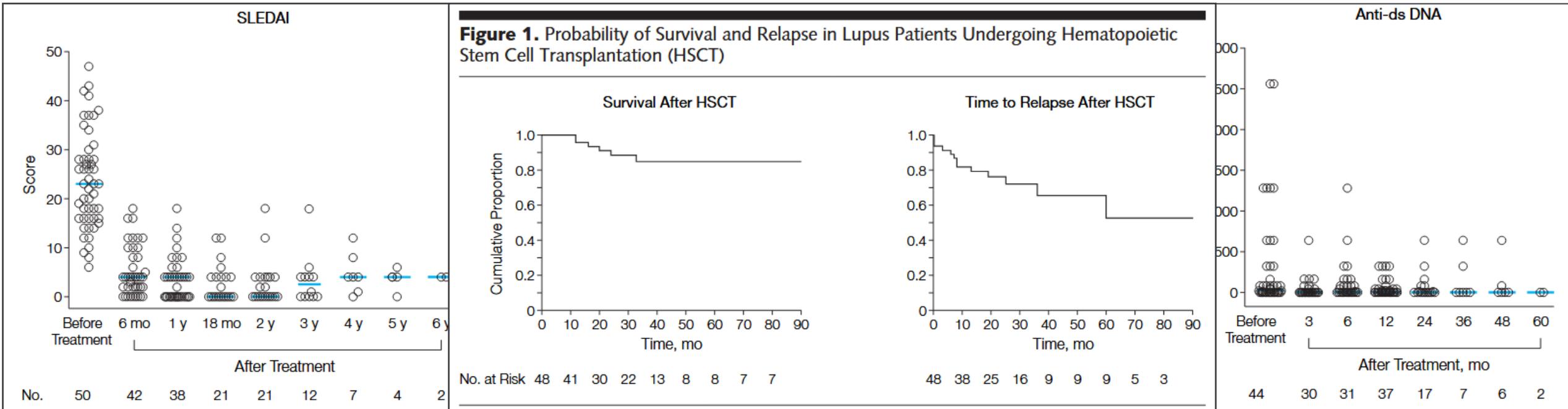
Patient no.	Sex/ age, y	Clinical manifestation	SLEDAI pretransplantation	Therapy pretransplantation	Follow-up, mo	Clinical outcome	Current therapy
1	F/27	Nephritis, abdominal vasculitis, polyserositis, APS, cytopenia	25	CY, AZA, HCQ, CSA, MMF	96	Clinical remission	2 mg prednisolone
2	F/48	Nephritis, peripheral neuropathy, polyserositis, ventricular arrhythmia	23	CY, AZA, HCQ, MTX, MMF	96	Clinical remission	None
3	M/37	Nephritis WHO IV, ventricular arrhythmia, polyserositis, APS, cytopenia	30	CY, AZA, HCQ, CSA, MTX, MMF	38	Relapse 18+ mo, exitus letalis 38+ mo	—
4	F/24	Nephritis WHO V, seizures, psychosis, polyserositis, APS, cytopenia	28	CY, AZA, CSA	72	Clinical remission	None
5	F/31	Nephritis WHO II, seizures, psychosis, APS, cytopenia	26	CY, AZA, MTX	3	Exitus letalis 3+ mo	—
6	F/30	Nephritis WHO IIa, APS, cytopenia	23	CY, AZA, MTX, HQC	48	Clinical remission	4 mg prednisolone
7	M/19	Nephritis, cerebritis, APS cytopenia	19	CY, AZA, MTX, HCQ	24	Clinical remission	4 mg prednisolone

Alexander T, Thiel A, Rosen O, et al. Depletion of Autoreact Immunologic Memory Followed by Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Refractory SLE Induces Long-Term Remission Through De Novo Generation of a Juvenile and Tolerant Immune System. *Blood*. 2009;113:214–223



SLE - Stammzelltransplantation

R. Burt, Chicago 1997 – 2007: Singel-arm Studie mit 50 SLE Patienten alle refraktär auf Standardtherapie (HCQ, MTX, CYC) und mit Organ- oder Lebensbedrohlichen Manifestationen
 Konditionierung: CYC 200mg/kg und eATG (90mg/kg), CD34 + Selektion



2 Patienten starben nach der Mobilisierung (1 x Mukormucosis und 1 x Lupus Aktivität)
 → TRM 2% (1/50) bzw. für ITT 4% (2/50)
 → Mittleres Follow-up: 29 Monate: Overall 5 Jahres Überleben: 84%,
 → Overall 5 Jahres disease-free survival: 50%



Immunological Consequences of CAR T Cell Therapy of Refractory SLE



Georg Schett

Department of Medicine 3,
Friedrich-Alexander University
Erlangen-Nürnberg

Deutsches Zentrum
Immuntherapie



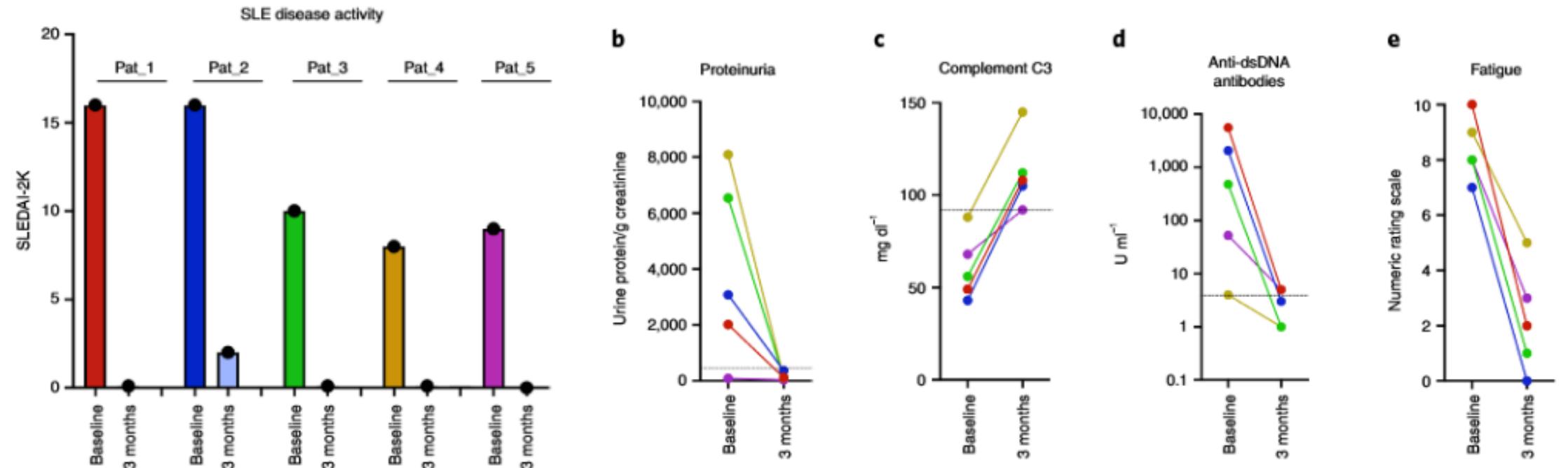
ACR
Convergence
Where Rheumatology Meets

CAR T Zellen bei SLE

Es folgten weitere 5 SLE Patienten

Table 1 | Patient characteristics at baseline

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Demographics					
Age (years)	22	23	22	24	18
Sex (female/male)	F	M	F	F	F
Disease duration (years)	4	1	6	9	3
Disease activity SLEDAI-2K (score)	16	16	10	8	9

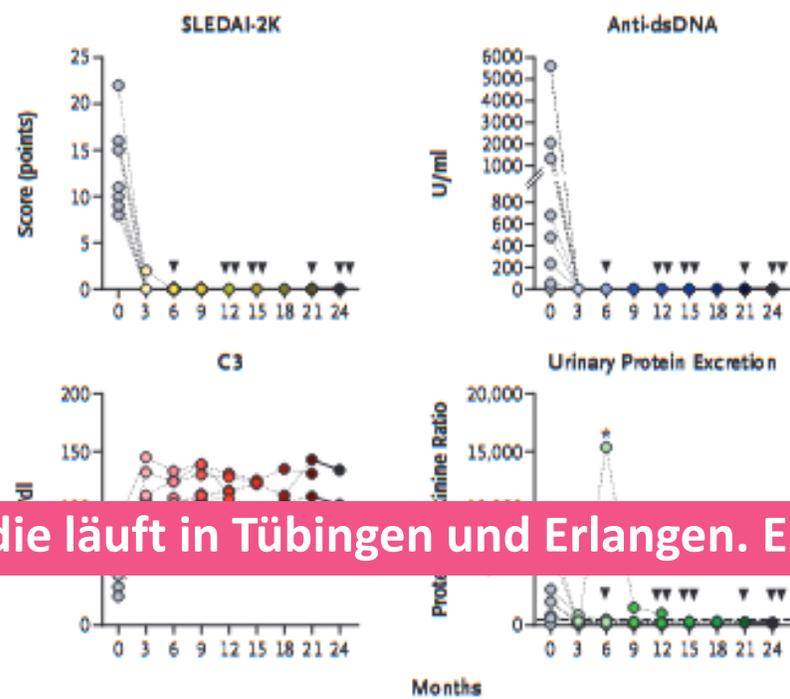


CD19 CAR T Zellen bei SLE (SSc und Myositis)

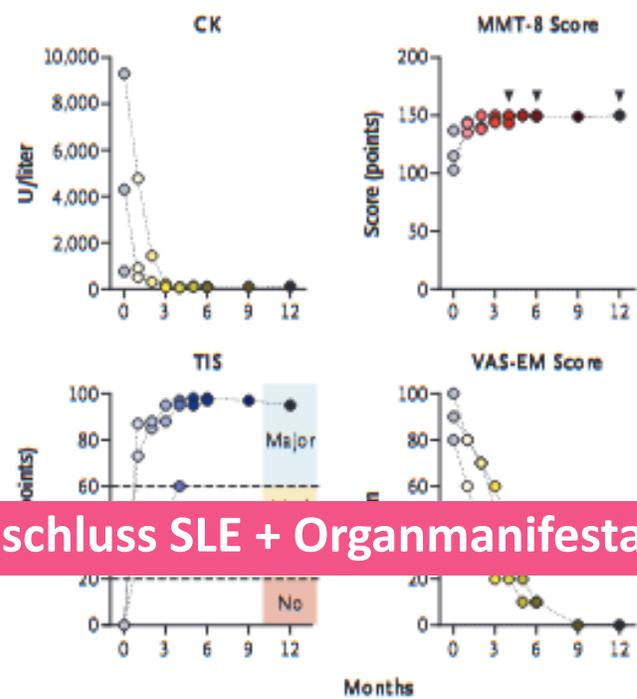
A Short-Term Efficacy of CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease

Patient No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Disease	SLE								IIM			SSc				
DORIS Remission	+	+	+	+	+	+	+	+*								
LLDAS	+	+	+	+	+	+	+	+*		N/A						
SLEDAI-2K Score	0	0	0	0	0	0	0	0								N/A
ACR-EULAR Major Clinical Response									+	+	+*					
Normalization of CK Level									+	+	+*					
Change in EUSTAR-AI Score												-2.3	-4.7	-4.3	-1.9*	
Change in mRSS												-7	-9	-17	-5*	
Glucocorticoid-free State	+	+	+	+	+	+	+	+*	+	+	+*	+	+	+	+*	
No Immunosuppressive Drugs	+	+	+	+	+	+	+	+*	+	+	+*	+	+	+	+*	

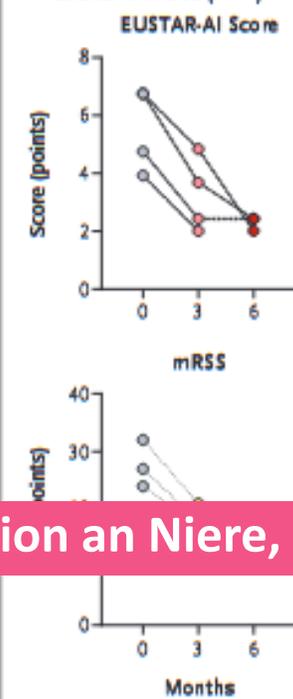
B Long-Term Outcomes in Patients with SLE (N=8)



C Long-Term Outcomes in Patients with IIM (N=3)



D Long-Term Outcomes in Patients with SSc (N=4)



Studie läuft in Tübingen und Erlangen. Einschluss SLE + Organmanifestation an Niere, Lunge oder Herz



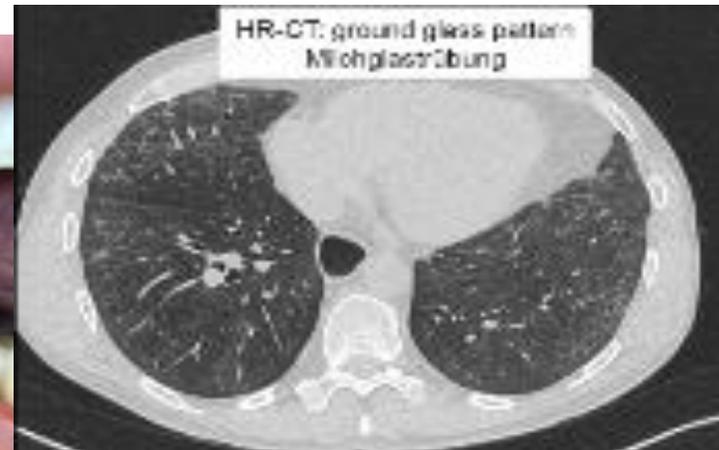
Systemische Sklerose



**Universitätsklinikum
Tübingen**

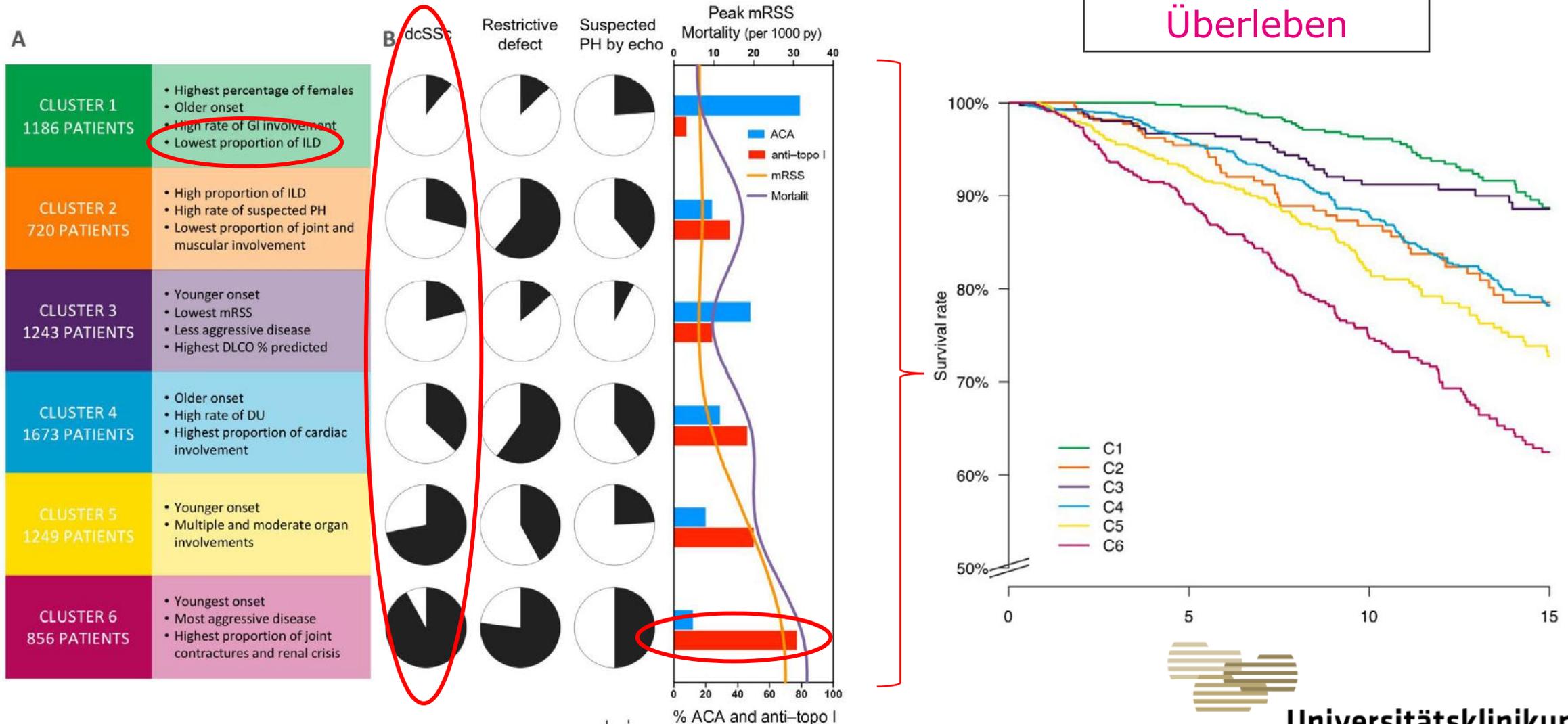
Steckbrief Systemische Sklerose

- Mikrostomie, reduzierte Mundöffnung
- Hautsklerose
- Digitale Ulcera
- Teleangiektasien
- Calcinosis Cutis
- Interstitielle Lungenerkrankung
- GI-Beteiligung
- Myokardiale Beteiligung
- Renale Beteiligung
- Typ. AK: Scl70-, RNA POL III-, Ant
Centromere-AK



GAVE -Gastric Vascular ectasia
„Wassermelonen-Magen“

Clusteranalysen aus dem EUSTAR-Register



Überleben

Nach: Phenotypes Determined by Cluster Analysis and Their Survival in the Prospective European Scleroderma Trials and Research Cohort of Patients With Systemic Sclerosis. Sobanski V, Giovannelli J, Allanore Y, Riemekasten G, Airò P, Vettori S, Cozzi F, Distler O, Matucci-Cerinic M, Denton C, Launay D, Hachulla E; EUSTAR Collaborators. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep;71(9):1553-1570

Universitätsklinikum Tübingen

Inhalt

Neue EULAR Empfehlungen 2024 vorgestellt

Ich beschränke mich heute nur auf die immunsuppressive Therapie

	Raynaud's phenomenon	Digital ulcers	Pulmonary hypertension	Skin fibrosis	Interstitial lung disease	Musculo-skeletal	Gastro-intestinal	Renal crisis
A	PDE5I ILOPROST	PDE5I BOSENTAN ILOPROST	PDE5I ERAS PROSTANOIDS	HSCT RITUX MTX	HSCT RITUX MMF CYC NINTEDANIB			
B			RIOCIGUAT ILOPROST	MMF	TCZ		PPI	NO ACE INHIBITORS for prevention
C			NO WARFARIN	TCZ			PROKINETICS	ACE INHIBITORS
D						MTX	ANTIBIOTICS	

Herz fehlt ganz

iversitätsklinikum
Tübingen

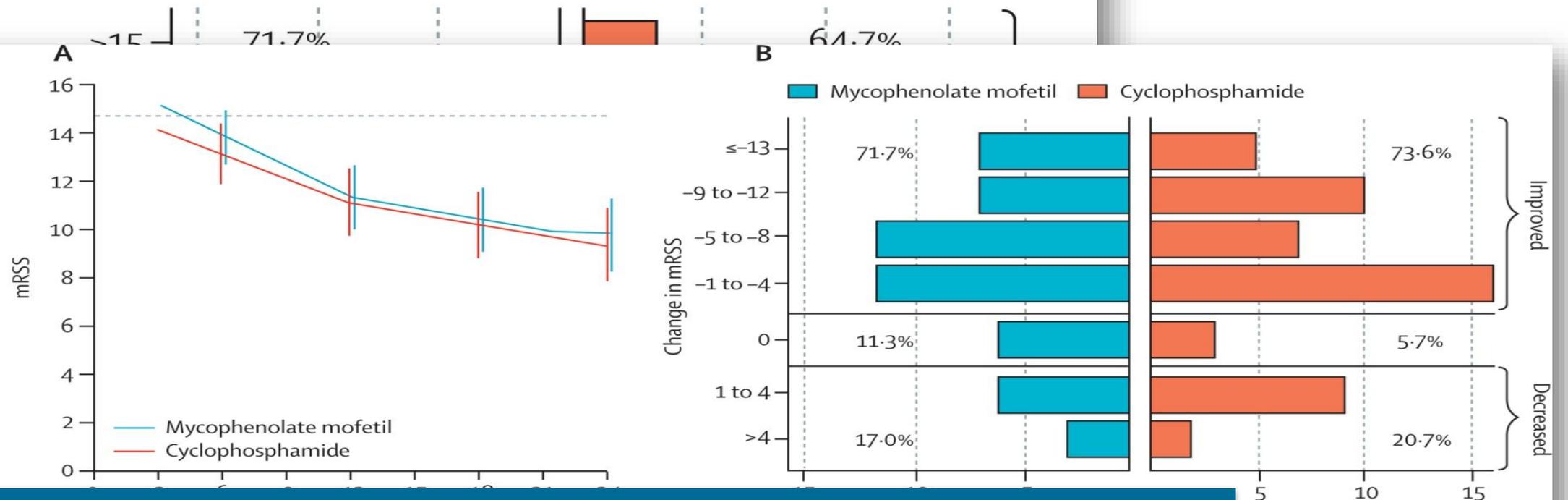
Zur Verfügung gestellt von F. Del Gado
Del Gado, F et al., EULAR 2023, Ann Rheum Dis, volume 82, supplement 1, year 2023, page 154

Lunge/Haut – Cyclophosphamid vs. MMF

Scleroderma lung study II

A All patients with 24 months data

■ Mycophenolate mofetil ■ Cyclophosphamide



Knapp 70% zeigen eine Verbesserung der FVC und des mRSS

Kein Unterschied zwischen CYC und MMF

Auch kein Unterschied in den NW → MMF neuer Standard bei Lungenbeteiligung

Beide mit A Empfehlung für Lunge und B für Haut für MMF

SSc - Stammzelltransplantation

Erste Berichte aus 4 Kliniken: Genua, Heidelberg, Hamburg und Kiel:

Early Recurrence or Persistence of Autoimmune Diseases After Unmanipulated Autologous Stem Cell Transplantation

By Hans H. Euler, Alberto M. Marmont, Andrea Bacigalupo, Sven Fastenrath, Peter Dreger, Matthias Hoffknecht, Axel R. Zander, Berthold Schalke, Uwe Hahn, Rainer Haas, and Norbert Schmitz

5 Patienten mit SSc, Myasthenia Gravis, SLE, Atopische Dermatitis und Rheumatoide Arthritis

Die Erste war eine 41 Jährige mit CREST (lim. SSc): Teleangiektasien, Arthralgien, Ösophagusmotilitätsstörungen, Raynaud, Sklerodaktylie aber keine Organmanifestation!

Therapie erfolgte in Genua

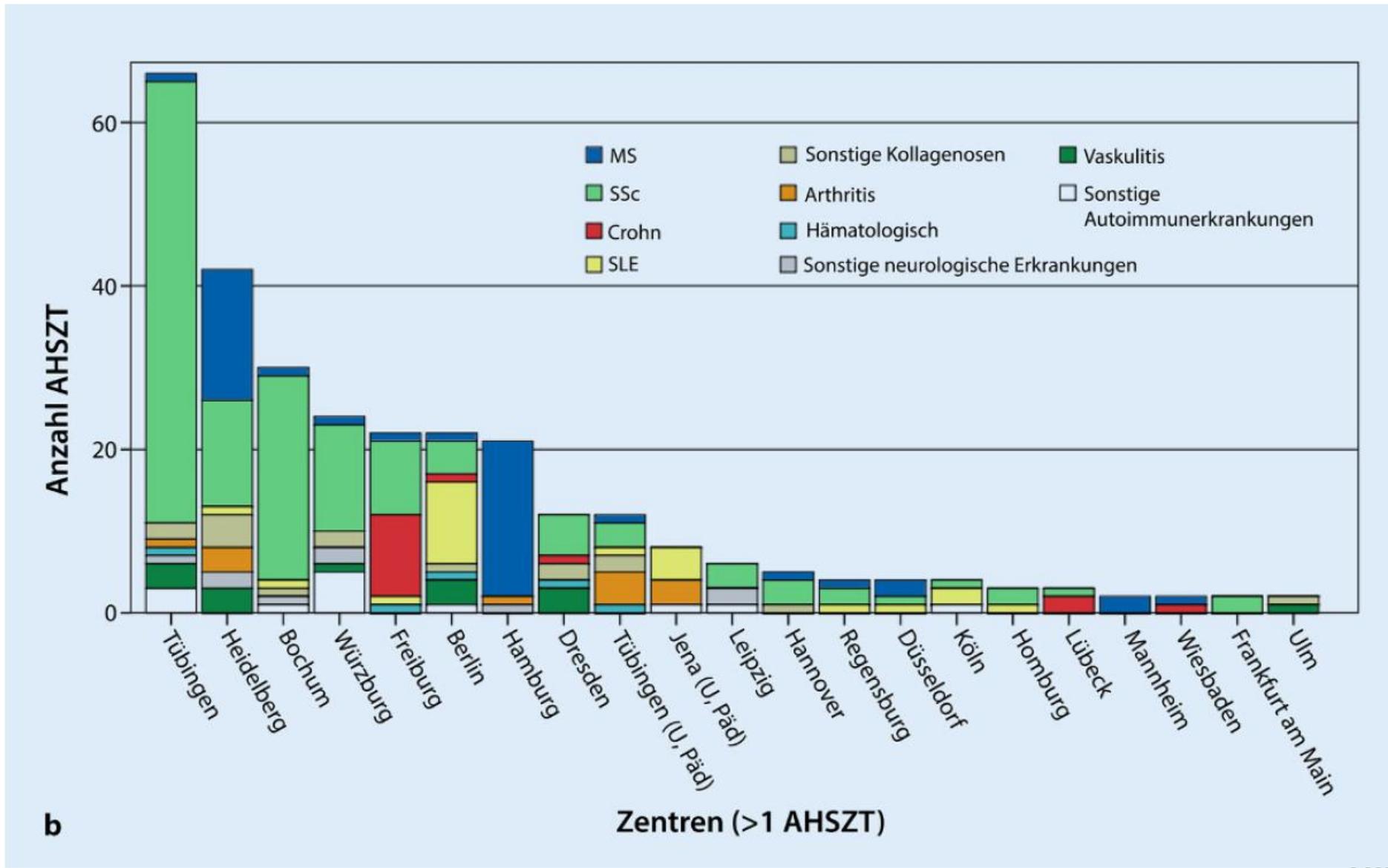
Konditionierung mit CYC 3 x 50mg/kg; kein ATG und keine CD 34-Selektion

*„The antientromer **antibody titer declined**, and she experienced complete **clinical remission** for 2 months. In March 1994 the antientromer antibody titer reincreased to pretransplantation levels and **4 weeks** later she was in **full clinical relapse**”*



Universitätsklinikum
Tübingen

SSc - Stammzelltransplantation – EBMT Daten



versitätsklinikum
Tübingen

SSc - Stammzelltransplantation - Vergleich der bisherigen

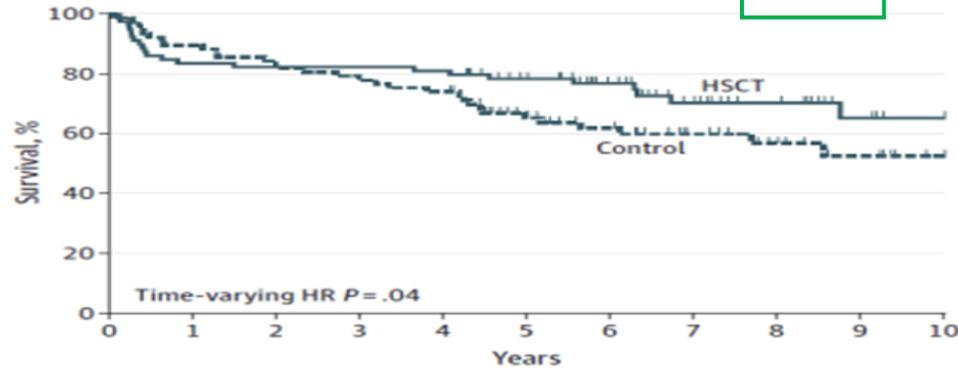
	ASSIST	ASTIS	SCOT	NISSc-1	Cardiac safe
N	19	156	75	80	42
Mobilisation	CYC 2g/m ² + GCSF	CYC 4g/m ² + GCSF	GCSF alone	CYC + GCSF	CYC 2g/m ² +GCSF
CD34- Selektion	-	+	+	-/+	-
Konditionierung	CYC 200mg/kg + rATG	CYC 200mg/kg + rATG	CYC 120mg/kg + eATG + TBI	CYC 200 or 100 mg/kg + rATG	FLU/ 60mg CYC/ATG +/- Rituximab
Prim Endpunkt	Improvement Mo 12	Event free survival	Global rank improvement	Progression free survival	Survival
TRM	0%	10.1%	6%	6.2%	2.4%
EFS	100	EFS: 84.5% (Y1) EFS: 82.3% (Y2) EFS: 81% vs. 74% (Y4)	EFS: 79% vs. 50% (Y4.5)	83.6 (Y1) 68.7 (Y2)	?
OS	100	86.1% (Y1) 84.8% (Y2) 83.5% (Y4) vs. 74%	86% vs. 51% (J6)	91.2 (Y1) 90.0 (Y2)	86 (-RTX) (Y1) 96.4 (+RTX) (Y1)
Response	100	?	94% (mRSS) 33% (FVC)	75% (Y1) 83.8 (Y2)	?
Relapse rate	0	?	?		36% (-RTX) 4% (+RTX)

SSc – Stammzelltransplantation - ASTIS und SCOT Studie

Figure 2. Event-Free and Overall Survival During 10-Year Follow-up

A Event-free survival

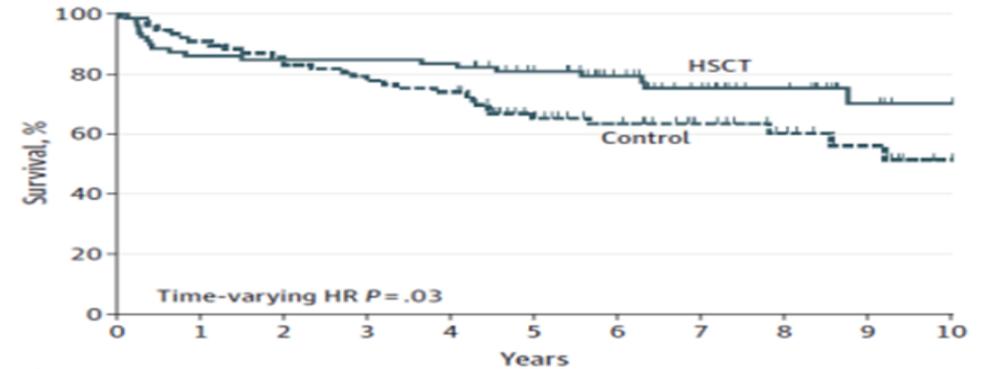
ASTIS



No. at risk
HSCT
Control

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
HSCT	79	66	65	65	64	53	41	29	21	13	10
Control	77	69	63	60	57	40	33	23	17	11	6

B Overall survival

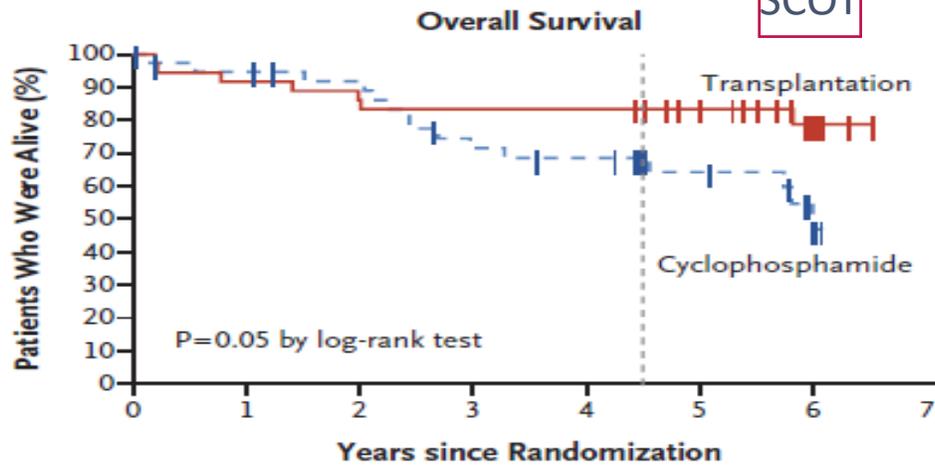


No. at risk
HSCT
Control

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
HSCT	79	68	67	67	66	55	43	32	23	14	11
Control	77	70	64	60	57	40	34	25	18	12	6

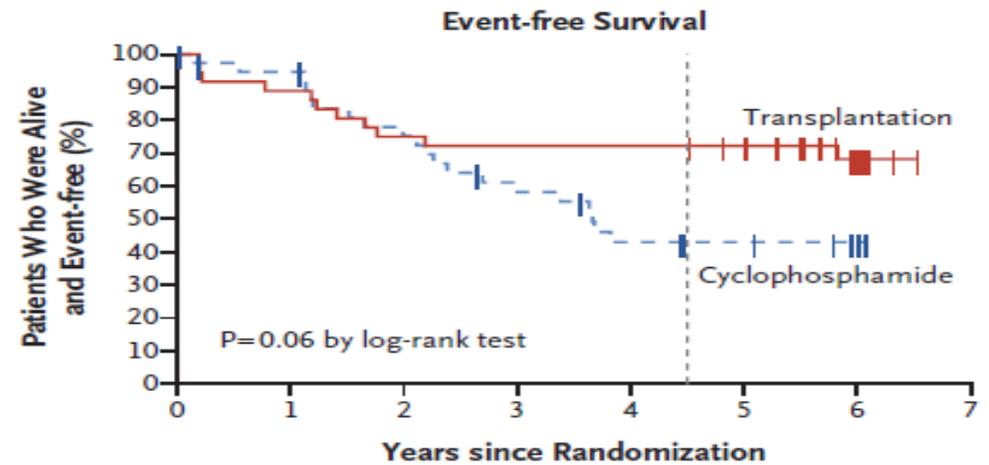
C Intention-to-Treat Population

SCOT



No. at Risk

	0	1	2	3	4	5	6	7
Transplantation	36	33	31	30	30	25	9	
Cyclophosphamide	39	35	32	24	22	15	7	



	0	1	2	3	4	5	6	7
Transplantation	36	32	27	26	26	24	9	
Cyclophosphamide	39	35	27	20	14	12	6	

Autologe Stammzell-Transplantation - NISSC-1 Studie

Ergebnisse:

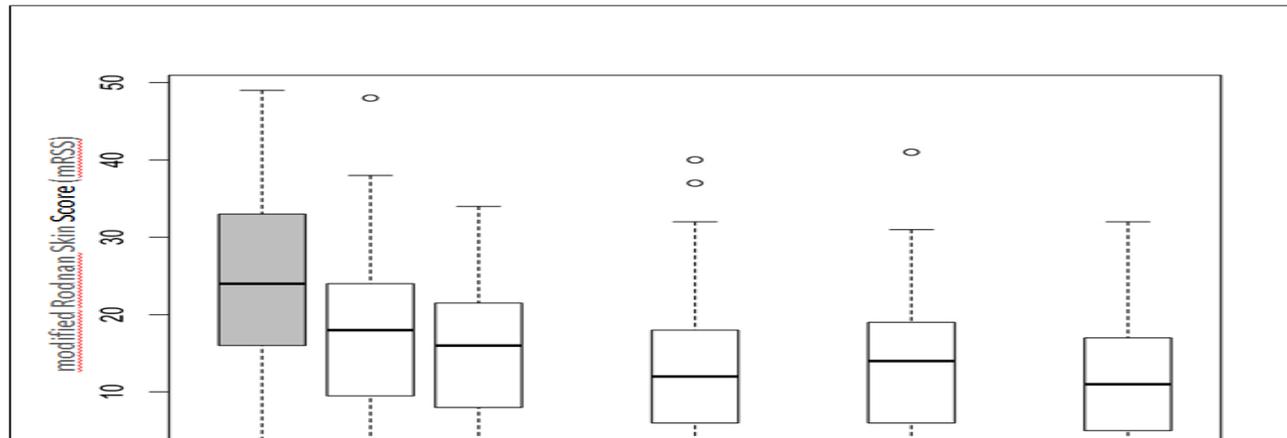
Response to treatment: **83.8%**

Event Free Survival (EFS):

1. Jahr: 83.6% +/-4

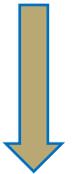
2. Jahr: 68.7% +/-5

100d and 2yrs TRM: 6.2 % (95% CI: 2.3-12.9)



• mRSS

- Baseline: 24 (2-49)
- M12: 13 (0-40)
- M24: 11 (0-32)



• FVC

- Baseline: 72.5 (43.0 – 132)
- M12: 81.5% (46 -127)
- M24: 82.0% (43 – 124)



• DLCO

- Baseline: 59.0% (18.9 – 120)

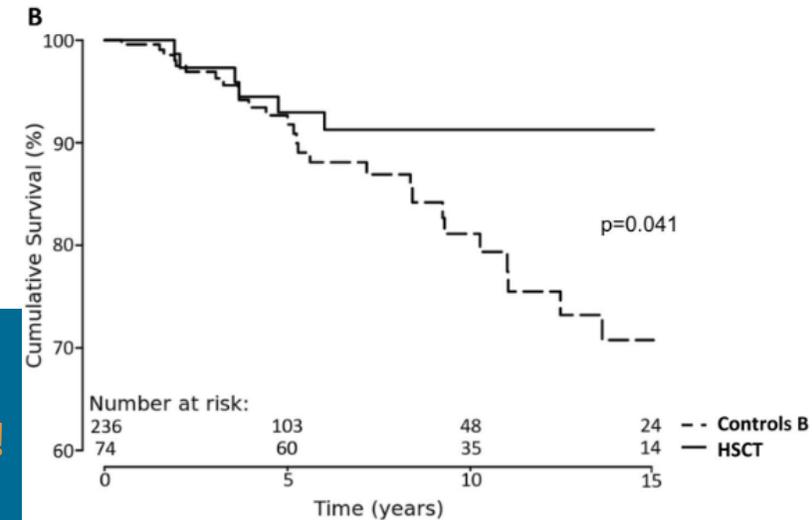
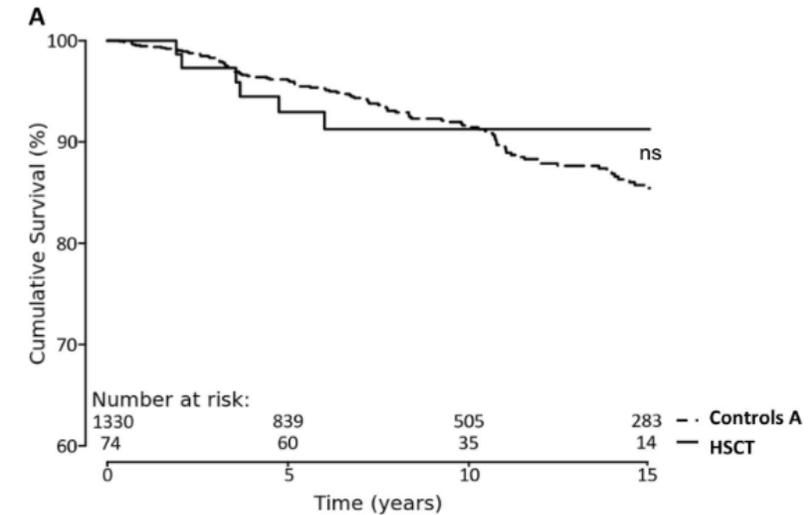


Sign. Verbesserung von Haut und Lunge
Negativer Prognosefaktor: CK Erhöhung > 250 zu Baseline

Autologe Stammzell-Transplantation

Autologous hematopoietic stem cell transplantation improves long-term survival— data from a national registry DNSS

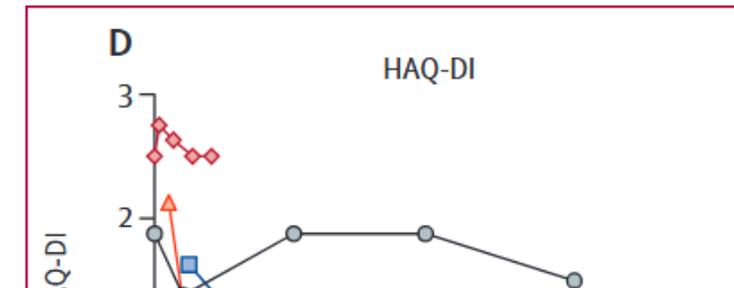
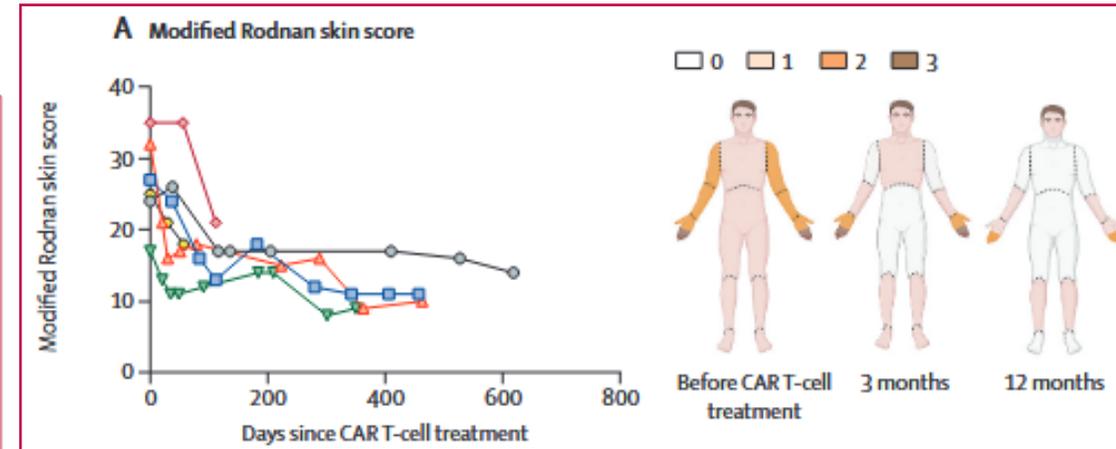
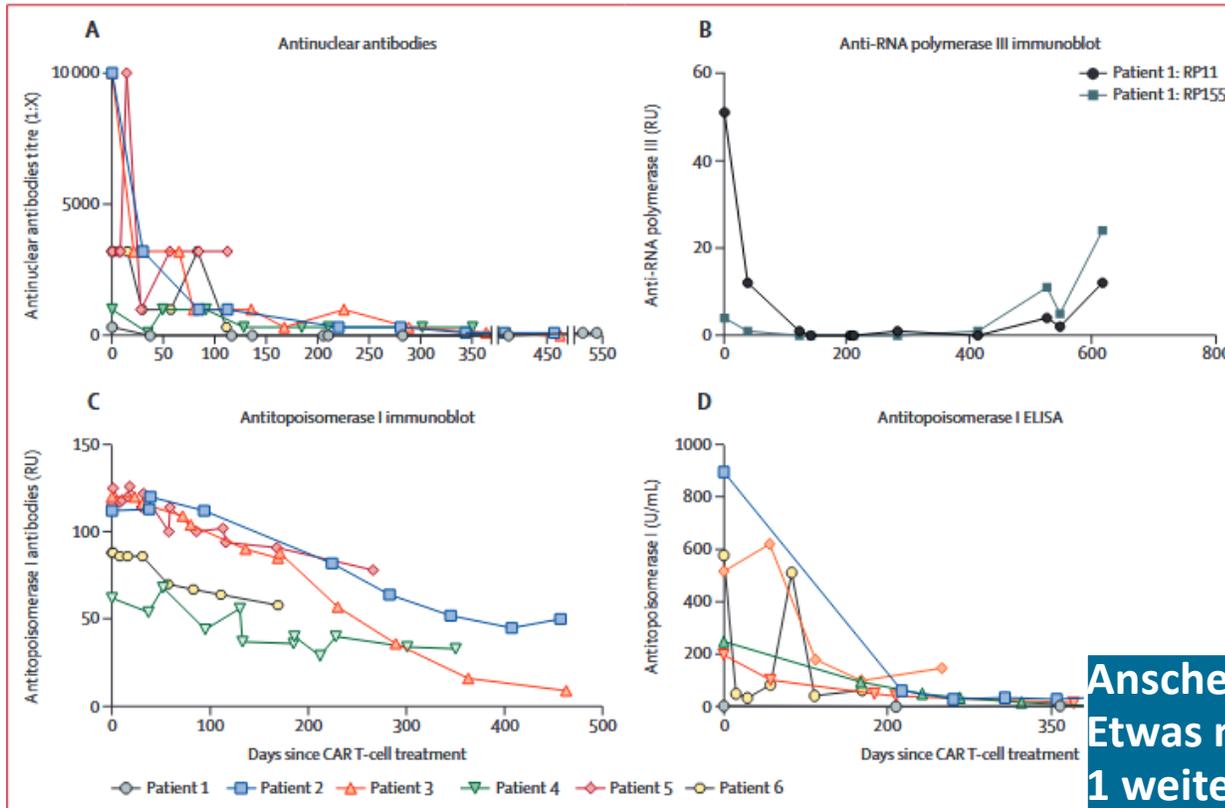
- 80 Patienten wurden transplantiert und verglichen mit
 - Kontrollgruppe aus allen dcSSc Patienten (Gruppe A) und
 - Adjustierte Hochrisikogruppe mit männlichen Patienten mit Scl70 positiver dcSSc (Gruppe B)
 - Die 5-, 10-, and 15-Jahres Überlebensraten waren 93%, 81% und 71% in Gruppe B, und **signifikant besser nach 15 Jahren (p=0.041)**
- Hoch Risiko Patienten profitieren von der HSCT im Langzeit-Überleben



Universitätsklinikum
Tübingen

CARTs bei Systemischer Sklerose

Fallserie mit 6 SSc Patienten aus Erlangen behandelt mit CD19 CAR T Zellen, eigenhergestellt mit Prodigy und Lentivirus von Miltenyi
 Alle mit dcSSc, 5 x Scl70 positiv, 1 x RNA POL III-AK positiv

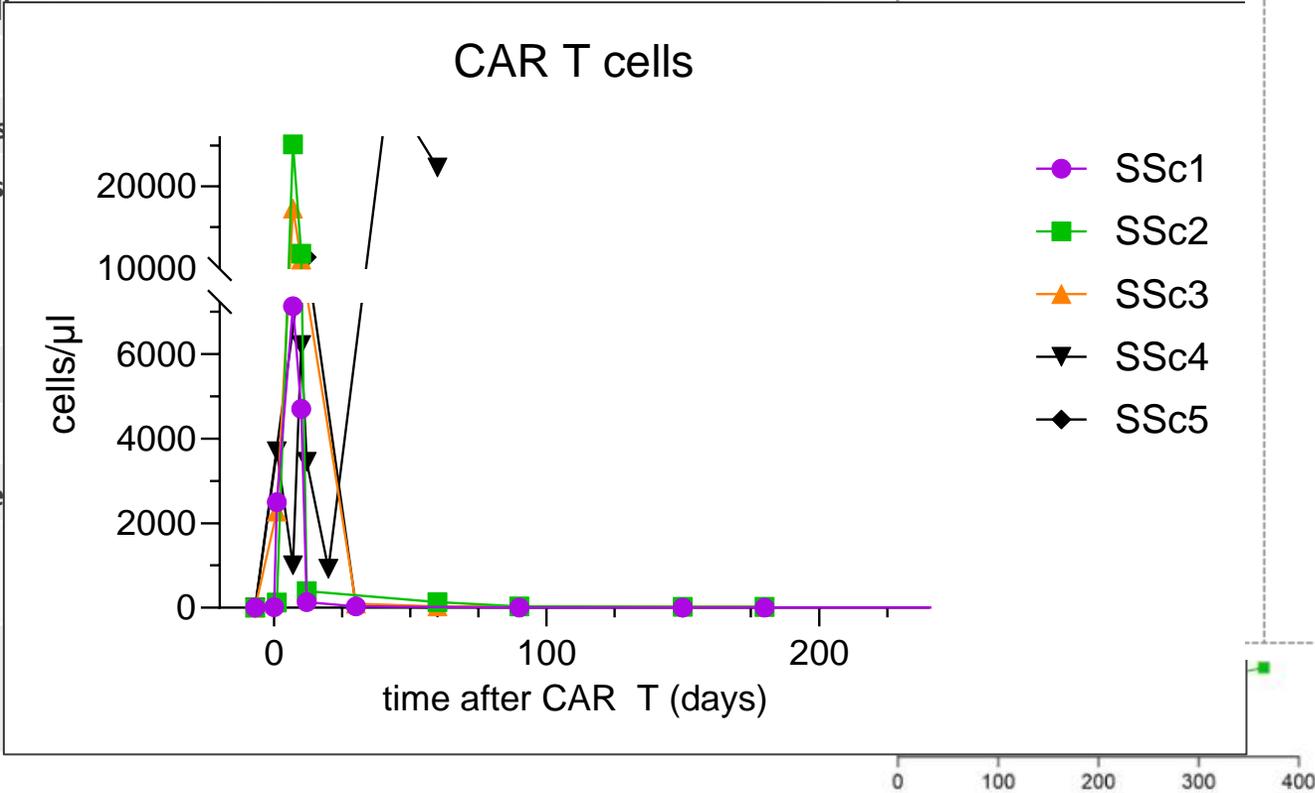


**Anscheinend auch bei SSc effektive Option
 Etwas mehr Infekte
 1 weitere Patient aus Heidelberg effektiv therapiert und
 5 Patienten in Tübingen:**

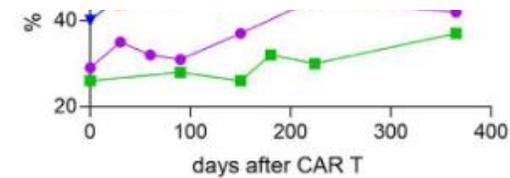
Auth J et al. CD19-targeting CAR T-cell therapy in patients with diffuse systemic sclerosis: a case series. Lancet Rheumatol 2024; 7: e83-
 A.-C. Pecher et al., CD19-targeting CAR T cell therapy in 5 patients with systemic sclerosis unsuitable for autologous stem cell transplantation, EULAR Rheumatology Open (2025),
<https://doi.org/10.1016/j.ero.2025.03.005>

Tübinger Erfahrungen

Characteristics	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Gender	F	F	M	F	F
Age	51 years	42 years	48 years	68 years	
Disease duration prior CAR-T-cell	2,5 years	5,7 years	3 years	3 years	



20.08.2024	Exanthem blasst ab
28.08.-11.09.2024	Notfallmäßige stationäre Übernahme aus Klinikum Herrsching bei Fieber, respiratorische Insuffizienz, erhöhten Inflammationsparametern.
	Hämophagozytose-Syndrom nach CART- Zelltherapie
	<ul style="list-style-type: none"> - Hämophagozytose Score: 287 Punkte, über 99%ige Wahrscheinlichkeit eines HLH - Therapie mit Anakinra (30.8.-11.9.), Dexamethason (Beginn 4.9.), Ruxolitinib (Beginn 9.9., jedoch nicht erhalten, daher 11.9.), Tocilizumab iv (Beginn 11.9.) - CART -Zellzahl im peripheren Blut unter obiger Therapie fallend
	Kein Anhalt auf ICANS
	<ul style="list-style-type: none"> - Subjektive Desorientierung, Blickfolge sakkadiert, dysmetrischer Finger-Naseversuch - cMRT mit multiplen, ae thrombembolischen Infarkten
	HSV und CMV Virämie
	<ul style="list-style-type: none"> - Maximale Kopienzahl: HSV: 5851 K/ml, CMV: 472 IE/ml - Keine Aciclovirprophylaxe in der Vergangenheit bei ausgeprägtem Ganzkörperexanthem und V.a. Aciclovirunverträglichkeit - Famciclovir (Beginn 2.9.), Umstellung auf Foscavir bei hoher Viruslast (Beginn 6.9.)
	Zytopenie mit führender Neutropenie und Thrombozytopenie
	<ul style="list-style-type: none"> - Intermittierende Stimulation mit G-CSF - Kein Anstieg unter Thrombozyten Transfusionen, keine Thrombozyten Antikörper vorhanden (Stand 10.9.), auch kein Anstieg auf TKZ (Apharesepräparat am 10.9.) - Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und Thrombozytenkonzentraten
	Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung
	<ul style="list-style-type: none"> - Epistaxis, Zahnfleischbluten, Teerstuhl - Infarkte Milz sowie zerebrale Ischämien - Quick 30, Verminderung Fibrinogen, ATIII sowie Einzelgerinnungsfaktoren - Genese der Gerinnungsstörung zum Verlegungszeitpunkt nicht eindeutig geklärt, ae iR Hepathopathie iR des HLH



Positive Erfahrung aber schweres Ereignis mit Todesfolge bei HLH/MAS

A.-C. Pecher et al., CD19-targeting CAR T cell therapy in 5 patients with systemic sclerosis unsuitable for autologous stem cell transplantation, EULAR Rheumatology Open (2025), <https://doi.org/10.1016/j.ero.2025.03.005>
EULAR Rheumatology Open 000 (2025) 1–7

Zusammenfassung

- SSc: Hier ist die Standardtherapie weiterhin sehr beschränkt
- HSCT mit sehr guten Daten zur Effektivität auch mit Langzeitdaten
- CAR Ts: sehr begrenzte Anzahl an Patienten bisher → Therapie sollte nur in Studien erfolgen!
- CAR Ts: keinerlei Langzeitdaten bisher

- SLE: Standardtherapien reichen in vielen Fällen
- HSCT: Keine ausreichend guten Daten, nur in Ausnahmefällen indiziert
- CAR Ts: Anzahl Patienten ebenfalls noch begrenzt aber Sicherheit und Effektivität scheinen exzellent
- Studien laufen und die LL spekulieren schon: S3 LL der DGRh:

1.4

Bei Patientinnen mit akut organ- oder lebensbedrohenden Manifestationen außerhalb der Niere sollte eine Therapie mit intravenösem Cyclophosphamid oder in refraktären Fällen mit einer **B-Zell-depletierenden** Therapie erfolgen (2, B).

Danke!



Universitätsklinikum
Tübingen