

Z Rheumatol 2020 · 79:223–231
<https://doi.org/10.1007/s00393-020-00766-7>
Online publiziert: 16. März 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Redaktion
J. Smolen, Wien



Stephan Blüml

Klinik für Innere Medizin III/Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Biologika und „small molecules“ bei der rheumatoiden Arthritis

Zu den mittlerweile etablierten Therapie-modalitäten wie der TNF(Tumor-Nekrose-Faktor)- α - und der IL(Interleukin)-6/IL-6-Rezeptor-Blockade, der B-Zell- und der Kostimulationsblockade haben sich in den letzten Jahren die JAK(Januskinase)-Inhibitoren gesellt, die mittlerweile auch in die Routinebehandlung Eingang gefunden haben. Zusätzlich zu diesen für alle Patienten erfreulichen Entwicklungen haben jedoch auch gut kontrollierte und durchgeführte negative klinische Studien mit anderen Therapeutika zum pathophysiologischen Verständnis der rheumatoiden Arthritis (RA) beigetragen. So wurde klar gezeigt, dass eine Hemmung der p38-MAP-Kinase oder der SYK-Kinase nicht für die Behandlung der RA geeignet ist [3, 4]. In beiden Fällen war eine nicht ausreichende Wirksamkeit in den klinischen Prüfungen festgestellt worden. Ebenso, und dieses Ergebnis war für die Rheumatologen weltweit wohl unerwartet, war eine Blockade der Zytokine IL-23p19, IL-12p40 und IL-17 bei der rheumatoiden Arthritis klinisch nicht oder kaum effektiv [5–8]. Diese Ergebnisse stehen in deutlichem Gegensatz zu den Erfolgen dieser Medikamente bei anderen Erkrankungen [9, 10], allen voran in der Psoriasis, wo v. a. die IL-23p19- sowie die IL-17-Hemmung zu phänomenalen Erfolgen in der Behandlung geführt haben. Ebenso gab es sehr gute Ergebnisse bei der Behandlung der Psoriasisarthritis, sodass nun feststeht, dass die rheumatoide Arthritis keine IL-17-sensitive Erkrankung ist.

TNF- α -Inhibitoren

Mit den ersten TNF- α -Inhibitoren begann vor 20 Jahren eine neue Ära in der Rheumatologie. Die Zulassung von Infliximab erfolgte 1999, die von Etanercept im Jahr 2000. In beiden Fällen hatten klinische Studien eine bislang unbekannte Wirksamkeit bei Patienten mit rheumatoider Arthritis gezeigt [11, 12]. Im weiteren Verlauf kamen mit Adalimumab, Certolizumab und Golimumab noch 3 weitere Präparate hinzu, ein deutlicher Hinweis auf eine ausgezeichnete Wirksamkeit dieses damals neuartigen Therapieprinzips. In den letzten Jahren kamen mit den ersten Biosimilars, also generischen TNF- α -Inhibitoren, weitere Substanzen dazu, sodass es mittlerweile eine fast unüberschaubare und stetig wachsende Anzahl an Medikamenten gibt, die TNF- α inhibieren [13].

TNF- α -Inhibitoren blockieren, wie der Name schon verrät, TNF- α , ein in der Entzündungsreaktion zentrales Molekül. TNF- α vermittelt seine biologischen Funktionen über 2 Rezeptoren, den TNF-Rezeptor 1 und den TNF-Rezeptor 2 [14]. Die meisten bekannten entzündungsfördernden Wirkungen werden über den TNF-Rezeptor 1 vermittelt, die Funktion des TNF-Rezeptor 2 dürfte kontextabhängig sein, da sowohl entzündungsfördernde als auch entzündungshemmende Funktionen über diesen Rezeptor vermittelt werden können [14]. TNF- α induziert Adhäsionsmoleküle auf diversen Zelltypen, so auch in Endothelzellen und synovialen Fibroblasten, was zu einer vermehrten Rekrutierung von weiteren Entzündungszellen (Makrophagen, T-Zellen, B-Zellen) führt und so die Ent-

zündungsreaktion aufrechterhält [15]. Des Weiteren werden die Produktion von Matrix-abbauenden Enzymen (Matrixmetalloproteinasen u. v. m.), die zur Gelenkdestruktion bei der rheumatoiden Arthritis beitragen, und die Bildung von gelenkzerstörenden Osteoklasten gefördert [15].

» TNF- α -Inhibitoren blockieren ein in der Entzündungsreaktion zentrales Molekül

Die derzeit verfügbaren TNF- α -Inhibitoren blockieren das Zytokin direkt (dies ist der Fall bei Infliximab, Adalimumab, Certolizumab und Golimumab) oder binden als rekombinant hergestellter TNF-Rezeptor 2 im Sinn eines Decoy-Rezeptors das Zytokin [16]. Infliximab, Adalimumab und Golimumab sind humanisierte bzw. humane Ig(Immunglobulin)G1-Antikörper, Certolizumab ist ein TNF- α -bindendes FAB-Fragment [16]. In der klinischen Praxis werden in der rheumatoiden Arthritis alle TNF- α -Inhibitoren als gleichwertig angesehen, was klinische Wirksamkeit und Sicherheit betrifft. Das wird auch dadurch bestätigt, dass eine komparative klinische Studie keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Certolizumab und Adalimumab feststellen konnten [17]. Des Weiteren gab es auch keine signifikanten Unterschiede, was die Anzahl und Schwere der Nebenwirkungen betraf. Neben diesen harten Studiendaten gab es davor auch eine Reihe von Versuchen, die Wirksamkeit und die Nebenwirkungsraten der einzelnen TNF- α -Inhibitoren zu vergleichen, wobei auch in diesen Analysen

immer der Schluss gezogen wurde, dass es keine wesentlichen Unterschiede zu geben scheint [18]. Hervorzuheben ist allerdings, dass das nur für die rheumatoide Arthritis gilt, da bei anderen Erkrankungen sehr wohl Unterschiede festgestellt wurden. So ist Etanercept im Gegensatz zu den anderen verfügbaren Präparaten nicht für die Behandlung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) oder der Uveitis anterior geeignet, die als mögliche okuläre Manifestation im Rahmen einer Spondylarthritis oder isoliert auftreten kann [19, 20]. Für alle TNF- α -Inhibitoren konnte belegt werden, dass sie sowohl die Symptome der rheumatoiden Arthritis verbessern als auch die strukturelle Integrität der Gelenke besser als ein Placebo erhalten können [18]. Aufgrund der Tatsache, dass Certolizumab nur ein Fab-Fragment und keinen kompletten Antikörper darstellt, ist auch der diaplazentare Transport, der über den Fc-Teil eines Antikörpers mediiert ist, praktisch kaum vorhanden, was den Einsatz dieses Präparates bei der Behandlung von Patientinnen in der Schwangerschaft interessant macht [21].

Eine Besonderheit in Bezug auf TNF- α -Inhibitoren in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis ist auch, dass sie deutlich effektiver sind, wenn sie mit Methotrexat (MTX) kombiniert werden. Dieser Synergismus in der Wirksamkeit hat zu dem Umstand geführt, dass TNF- α -Inhibitoren primär immer in Kombination mit MTX zugelassen sind [22]. Interessanterweise sind die molekularen Grundlagen dieser im klinischen Alltag so wichtigen Kombination nach wie vor nicht bekannt und sind möglicherweise krankheitsinhärent, da ein solcher synergistischer Effekt in der Psoriasisarthritis z. B. nicht gezeigt werden konnte [23].

Bezüglich des Nebenwirkungsprofils gleichen sich die TNF- α -Inhibitoren ebenfalls. Für alle gilt, dass es zu vermehrten Infektionen unter Therapie kommen kann, insbesondere gilt das für intrazelluläre bakterielle Krankheitserreger, allen voran für die Tuberkulose. Aber auch andere intrazelluläre Infektionskrankheiten wie etwa Legionellen und Listerien werden durch TNF- α -Inhibitoren begünstigt [24]. Bezüglich

der Tuberkulose ist v. a. die endogene Reaktivierung problematisch, da in immunkompetenten Personen ein Kontakt mit *Mycobacterium tuberculosis* oft nicht zur Erkrankung, sondern lediglich zur Granulombildung mit Persistenz lebender Mykobakterien im Granulom führt. TNF- α ist für die Integrität dieses Granuloms von entscheidender Bedeutung, weswegen ein Screening auf latente Tuberkulose vor Therapiebeginn obligat ist [25]. Ein anfangs befürchtetes erhöhtes Risiko für Malignome unter Therapie mit TNF- α -Inhibitoren (Tumor-Nekrose-Faktor!) konnte bislang nicht gefunden werden. Für Patienten mit rheumatoider Arthritis gibt es allerdings generell ein leicht erhöhtes Risiko für Lymphome und „non melanoma skin cancer“, also Plattenepithelzellkarzinome und Basalzellkarzinome. Inwieweit dieses Risiko durch TNF- α -Inhibitoren noch vergrößert wird, wird nach wie vor diskutiert, und die Antwort liegt noch nicht mit letzter Sicherheit vor. Es scheint allerdings, dass eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren, zumindest im Vergleich zu mit konventionellen DMARDs („disease modifying antirheumatic drugs“) behandelten Patienten, eher kein zusätzliches Risiko mehr birgt [26].

Interessanterweise kann es unter Therapie mit TNF- α -Inhibitoren zum Auftreten von psoriatischen Hautläsionen kommen oder aber eine bestehende Hautpsoriasis sich verschlechtern. Die Gründe hierfür sind letztlich unklar, obwohl eine Reihe von Mechanismen diskutiert wird [27]. Die therapeutischen Strategien sind abhängig von der Schwere der Manifestation und reichen von „treat through“ zu lokaler Therapie einem Wechsel des TNF- α -Inhibitors bis hin zum Wirkstoffwechsel [27].

Allen TNF- α -Inhibitoren ist auch gemeinsam, dass es unter Therapie zur Bildung von „anti-drug antibodies“ (ADA) kommen kann. Diese ADA können zum Wirkungsverlust der TNF- α -Inhibitoren führen, einerseits dadurch, dass sie quasi kompetitiv an die TNF- α -bindende Region binden und so die Neutralisierungskapazität herabsetzen, andererseits führen ADA aber auch zu niedrigeren Plasmaspiegeln der Therapeutika. Welche klinische Wichtigkeit ADA in der

Praxis haben, wird diskutiert, auch angesichts der rasant anwachsenden Zahl an äußerst wirksamen alternativen Therapien gerade bei der rheumatoiden Arthritis [28].

In den letzten Jahren hat sich die Anzahl der zur Verfügung stehenden TNF- α -Blocker durch die Entwicklung der Biosimilars weiter erhöht. So gibt es mittlerweile eine kaum zu überblickende Anzahl an generischen Präparaten von Infliximab, Etanercept und Adalimumab. Mit dem Auslaufen weiterer Patente in den nächsten Jahren wird sich die Anzahl der Biosimilars weiter erhöhen. In komparativen Studien haben bislang alle Biosimilars dem Vergleich mit den Originatoren standgehalten (d. h. sie waren non-inferior zum Original), sodass man eine ähnliche Wirksamkeit von Biosimilars und Originatorprodukten annehmen kann [13].

IL-1-Inhibitoren

Etwa zeitgleich mit der Entwicklung der TNF- α -Inhibitoren wurde auch IL-1 als vielversprechendes therapeutisches Ziel bei der rheumatoiden Arthritis angesehen. Klinische Prüfungen zeigten, dass die Hemmung von sowohl IL-1 α als auch IL-1 β mittels des rekombinanten IL-1-Rezeptorantagonisten Anakinra klinisch effektiv gegenüber Placebo war. Es stellte sich allerdings schnell heraus, dass es den TNF- α -Inhibitoren hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit doch deutlich unterlegen war, weswegen die IL-1-Blockade in der Therapie der rheumatoiden Arthritis nur eine untergeordnete Rolle spielt [29]. Eine Erklärung, warum die IL-1-Blockade nicht denselben klinischen Erfolg hatte wie z. B. die TNF- α -Blockade wird diskutiert. Nichtsdestotrotz ist es eine zugelassene Therapie bei der rheumatoiden Arthritis und kann in Einzelfällen als Therapiealternative erwogen werden.

Auch der humane IL-1 β -blockierende Antikörper Canakinumab wurde in einer Phase-2-Studie bei der rheumatoiden Arthritis getestet. Es zeigte sich in der geringsten Dosierung ein signifikant höherer Anteil an Patienten, die einen ACR (American College of Rheumatology) 50 „response“, in dieser Studie der

Hier steht eine Anzeige.



primäre Endpunkt, im Vergleich zu Placebo erreichten. Allerdings gab es in dieser Studie keinen dosisabhängigen Effekt, und der Effekt war moderat [30].

» Die IL-1-Blockade kann in Einzelfällen als Therapiealternative erwogen werden

Insgesamt gilt somit für IL-1-blockierende Substanzen, dass sie bei der rheumatoiden Arthritis eine gewisse klinische Wirksamkeit haben, diese allerdings im Vergleich zu den alternativen Präparaten geringer ist, wobei direkt vergleichende Untersuchungen fehlen. Erwähnt werden soll allerdings, dass sowohl Anakinra als auch Canakinumab bei anderen rheumatologischen Erkrankungen, insbesondere bei autoinflammatorischen Erkrankungen, mit Erfolg eingesetzt werden [31].

IL-6-Inhibitoren

Ähnlich wie TNF- α ist auch IL-6 ein bei der Gelenkentzündung zentrales Molekül. Es spielt aber auch in vielen anderen Bereichen der Immunologie eine wichtige Rolle. Die Signaltransduktion des IL-6 ist komplex, da es zwar einen spezifischen Rezeptor für IL-6 gibt, dieser allerdings keine Signaltransduktion initiiert, sondern dafür in Komplex mit dem Zytokin IL-6 an den Rezeptor gp130 bindet, der dann die Signaltransduktionskaskade in Gang setzt. Allerdings ist gp130 nicht spezifisch für den IL-6/IL-6-Rezeptor-Komplex, sondern vermittelt auch die Signaltransduktion von einigen anderen Mitgliedern der IL-6-Familie, wie z. B. Oncostatin M (OSM) oder „leukemia inhibitory factor“ (LIF) [32]. Dazu kommt, dass der IL-6-Rezeptor in 2 Spielarten vorkommt, nämlich zellmembrangebunden, also ortsständig, als auch solubel in diversen Körperflüssigkeiten. Durch Bindung von IL-6 an den solublen IL-6-Rezeptor kann mithilfe von gp130, das auf vielen Zellen vorhanden ist, die keinen membranständigen IL-6-Rezeptor aufweisen, ein sog. „IL-6 trans signaling“ auftreten, d. h. durch IL-6/sIL-6R (solubler Interleukin-6 Recep-

Z Rheumatol 2020 · 79:223–231 <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00766-7>
© Der/die Autor(en) 2020

S. Blüml

Biologika und „small molecules“ bei der rheumatoiden Arthritis

Zusammenfassung

Die Therapie der rheumatoiden Arthritis hat in den letzten Jahren gewaltige Umbrüche erfahren. Es steht mittlerweile ein großes Armamentarium an verschiedensten Medikamenten mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten zur Verfügung. Zu diesen neuen Waffen zählen die Biologika (biologische DMARDs [bDMARDs; „disease modifying antirheumatic drugs“]) und die „targeted synthetic DMARDs“ (tsDMARDs). Gemeinsam ist diesen neueren Therapien für die rheumatoide Arthritis, dass man im Unterschied zu den konventionellen DMARDs die molekularen Angriffspunkte

kennt. Mithilfe der neuen Medikamente kann den meisten Patienten geholfen werden, obwohl es nach wie vor Patienten gibt, die auf alle vorhandenen Therapien nicht adäquat reagieren. In diesem Review soll ein kurzer Überblick über die derzeit verfügbaren und wirksamen Präparate für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis gegeben werden.

Schlüsselwörter

Therapie · Disease modifying antirheumatic drugs · Januskinase-Inhibitoren · Komplikationen · Nebenwirkungen

Biologicals and small molecules for rheumatoid arthritis

Abstract

In recent years tremendous progress has been made in the therapeutic management of rheumatoid arthritis. Rheumatologists now have a large armamentarium of highly efficient drugs with different mechanisms of action at their disposal. These new drugs consist of biologicals (biological disease-modifying antirheumatic drugs, bDMARDs) as well as targeted synthetic DMARDs (tsDMARD). A common feature of these new drugs for treatment of rheumatoid arthritis is that the molecular target of the drug is known, which is not the case for conventional DMARDs. With the help of the new drugs, the therapeutic

goal of inducing remission in patients with rheumatoid arthritis has become reality for many patients. Nevertheless, there is still a significant proportion of patients who do not adequately respond to all available drugs, leaving room for still further improvement. This review gives a short overview on the currently available and effective substances for the treatment of rheumatoid arthritis.

Keywords

Treatment · Disease-modifying antirheumatic drugs · JAK inhibitors · Complications · Side effects

tor) über gp130 vermittelte Wirkung [32, 33]. Diese einzigartigen Eigenschaften sind vermutlich die Erklärung für die pleiotropen Effekte von IL-6. Im Rahmen der rheumatoiden Arthritis ist es das Zytokin, das am meisten durch aktivierte synoviale Fibroblasten produziert wird und einerseits lokal die Entzündungsreaktion aufrechterhält, aber auch an den systemischen Symptomen der rheumatoiden Arthritis seinen Beitrag hat. Insbesondere ist IL-6 für die systemische Entzündungsreaktion entscheidend, da diese durch Blockade von IL-6 ganz besonders stark gehemmt wird. Das führt dazu, dass CRP (C-reaktives Protein) nicht gut zur Beurteilung der Krankheitsaktivität herangezogen werden kann, aber auch, dass

infektiöse Komplikationen nicht akkurat erkannt werden [34, 35]. Die Kenntnis der spezifischen Wirkungen von IL-6 ist deshalb wichtig, um klinische Befunde bei Patienten unter IL-6-Blockade richtig einordnen zu können.

» IL-6 ist insbesondere für die systemische Entzündungsreaktion entscheidend

Die Wichtigkeit von IL-6 in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis wird auch dadurch unterstrichen, dass es mittlerweile eine Fülle an Therapeutika gibt, die in das IL-6/IL-6-Rezeptor-Signaling eingreifen.

Das erste diesbezügliche Medikament war der IL-6-Rezeptor-Blocker Tocilizumab. Multiple klinische Studien haben die Wirksamkeit des Tocilizumab bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis gezeigt. Obwohl eine vergleichende Studie fehlt, geht man in Kombination mit MTX von einer ähnlichen Wirksamkeit wie TNF- α -Inhibitoren aus [36, 37]. Allerdings ist eine Monotherapie von Tocilizumab einer Monotherapie mit MTX oder Adalimumab überlegen, weswegen Tocilizumab auch ohne konkomitantes MTX einen Stellenwert in der Therapie der rheumatoiden Arthritis hat, ein deutlicher Unterschied zu den TNF- α -Inhibitoren [38, 39]. Im Jahr 2019 wurde ein zweiter IL-6-Rezeptor-Blocker, Sarilumab, von der EMA (Europäische Arzneimittel-Agentur) für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Sarilumab weist im Vergleich zu Tocilizumab eine höhere Affinität zum IL-6-Rezeptor auf. In klinischen Studien zeigten sich eine sehr gute klinische Wirksamkeit bei der rheumatoiden Arthritis und, ähnlich wie für Tocilizumab, eine Überlegenheit der Monotherapie im Vergleich zu Adalimumab [40, 41]. Die Therapie mit diesen IL-6-Rezeptor-Blockern verhindert auch das Fortschreiten der radiologischen Progression besser als ein Placebo [40, 42].

Die spezifischen Nebenwirkungen der IL-6-Hemmung sind abgesehen von einer erhöhten Infektneigung Veränderungen des Blutbildes und der Leberwerte, eine Erhöhung des Cholesterins und, initial überraschend, eine erhöhte Inzidenz an Darmperforationen, besonders bei Divertikulitis [34], weswegen diese Medikamente bei Patienten mit einer Divertikulitis in der Anamnese nur mit großer Vorsicht eingesetzt werden sollten.

Weitere Substanzen, die in den IL-6/IL-6-Rezeptor-Pathway eingreifen, sind in Entwicklung. So ist Clazakizumab ein Antikörper gegen das Zytokin IL-6 und war in einer Phase-IIb-Studie wirksam bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Allerdings gab es keinen klaren Dosiseffekt, wobei über die Gründe hierfür nur spekuliert werden kann. In jedem Fall sind derzeit keine weiteren klinischen Studien bei der rheumatoiden Arthritis geplant [43].

Sirukumab, ein weiterer IL-6-Blocker, zeigte gute klinische Wirksamkeit in klinischen Prüfungen, allerdings kam es zu erhöhter Mortalität nach Open-label-Studien, woraufhin die regulatorischen Behörden keine Zulassung erteilten und weitere Sicherheitsdaten verlangten [44].

CTLA4-Ig

Mithilfe des rekombinant hergestellten CTLA4-Ig kann man die Bindung der kostimulatorischen Moleküle CD80 und CD86 auf Antigen-präsentierenden Zellen an CD28, das auf T-Zellen exprimiert wird, verhindern. Im Rahmen der T-Zell-Aktivierung vermittelt diese Bindung das neben der T-Zell-Rezeptor-Stimulierung zweite essenzielle Signal, die sog. Kostimulation. Durch diese Blockade der Kostimulation wird die volle Aktivierung von T-Zellen verhindert [45]. Da diese Aktivierung der (im Kontext der rheumatoiden Arthritis) pathogenen T-Zellen als ein im Entstehungsprozess der Krankheit frühes Ereignis angesehen wurde, war die Hypothese, damit am Beginn des Krankheitsprozesses einzugreifen, anders als bei den Zytokinblockaden, deren Rolle eher später in der Pathologie der rheumatoiden Arthritis angesiedelt wurde. Umso erstaunlicher war dann das Ergebnis der AMPLE-Studie, das die Wirksamkeit von Abatacept bei der rheumatoiden Arthritis gegen Adalimumab untersuchte. Es konnte in diesem „head to head trial“ kein Unterschied zwischen diesen beiden Substanzen festgestellt werden, sowohl was die klinische Wirksamkeit betraf als auch die Kinetik des Ansprechens auf das jeweilige Medikament [46, 47]. Wie auch für andere Medikamente gezeigt, bremst Abatacept die radiologische Progression bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und steht in den EULAR (European League Against Rheumatism)-Empfehlungen als Therapieoption nach Versagen eines konventionellen DMARDs zur Verfügung [2, 48]. Möglicherweise sprechen Patienten mit hohem Anti-CCP (zyklisches citrulliniertes Peptid)-Titer etwas besser auf eine Therapie mit Abatacept an als solche, die niedrige Titer aufweisen [49].

Bezüglich der Nebenwirkungen gab es keine unerwarteten Ereignisse, das

Hauptaugenmerk liegt – wie bei anderen DMARDs – auf der vermehrten Anfälligkeit für Infektionskrankheiten. Aufgrund der sich deutlich von der Zytokinblockade unterscheidenden Wirkungsweise von Abatacept wurde auch eine Kombinationstherapie von Etanercept und Abatacept in der rheumatoiden Arthritis untersucht. Es fand sich allerdings lediglich eine Zunahme der Nebenwirkungen, allen voran der Infektionen, bei kaum verbesserter klinischer Wirksamkeit der Kombination [50], sodass derzeit Kombinationsbehandlungen mit Biologika bei der rheumatoiden Arthritis insgesamt mit großen Sicherheitsbedenken verbunden sind, obwohl bestimmte Kombinationen aus pathophysiologischen Überlegungen möglicherweise durchaus sinnvoll erscheinen würden.

Rituximab

Die Therapie mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab führt zu einer Depletion von CD20-exprimierenden B-Zellen, vorwiegend über den Mechanismus der Antikörper-mediierten zellulären Zytotoxizität („antibody mediated cellular cytotoxicity“ [ADCC]). CD20 wird von B-Zellen im Laufe ihrer Entwicklung von pro-B-Zellen zu prä-B-Zellen exprimiert und geht dann bei der Reifung zu Plasmazellen wieder verloren [51]. Wie genau diese CD20-exprimierenden B-Zellen zur Pathogenese der rheumatoiden Arthritis beitragen, ist nicht vollständig geklärt, es wird allerdings vermutet, dass die Eigenschaft der B-Zellen als antigenpräsentierende Zellen hier von Bedeutung ist. Die klinische Wirksamkeit bei der rheumatoiden Arthritis ist durch zahlreiche Studien belegt, ebenso die Fähigkeit, die radiologische Progression zu vermindern [52–54]. Interessant ist, dass es bislang immer noch keinen Konsens über die optimale Dosis bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis gibt. Die zugelassene Dosis beträgt 2-mal 1000 mg in 2-wöchigem Abstand alle 6 Monate. Eine Metaanalyse kommt allerdings zu dem Schluss, dass eine reduzierte Dosis von 2-mal 500 mg Rituximab zumindest als Erhaltungstherapie eine gute Alternative wäre, da sich klinisch in einigen Studien kein

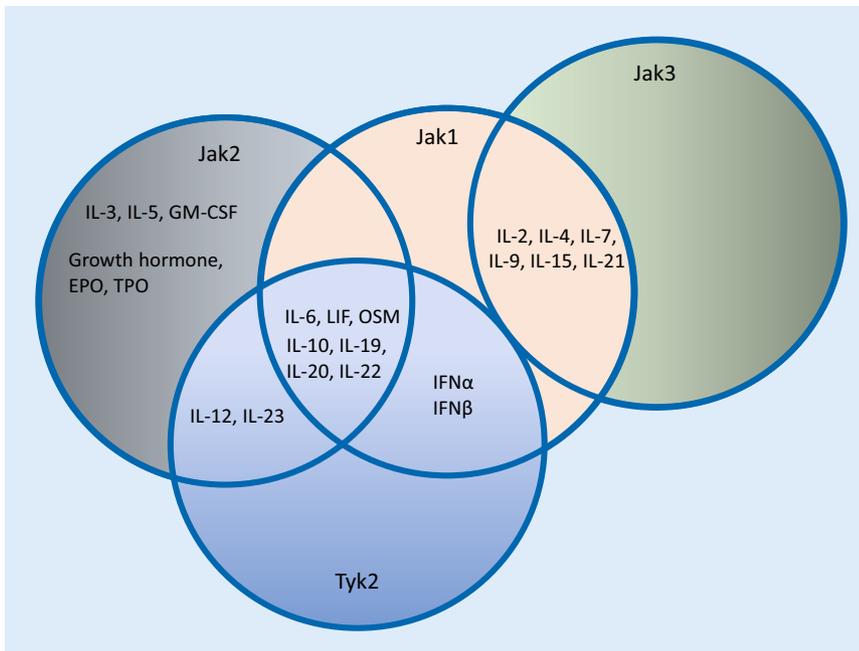


Abb. 1 ▲ Zytokine, deren Signaltransduktion über die verschiedenen Januskinasen (*Jak*) läuft. *IL* Interleukin, *GM-CSF* Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, *EPO* Erythropoetin, *TPO* Thrombopoetin, *OSM* Oncostatin M, *Tyk* Tyrosinkinase. (Adaptiert nach [69])

Unterschied zwischen der hohen und der niedrigen Dosis Rituximab gezeigt hatte, die Immunglobulinspiegel in der niedrigen Dosierung aber signifikant höher waren als in der Hochdosisgruppe [55].

Für Rituximab liegen auch die klarsten Daten bezüglich Biomarker und klinischem Ansprechen vor. So ist die Therapie mit Rituximab bei jenen Patienten deutlich effektiver, die seropositiv sind [56].

» Die Gabe von Rituximab geht mit einer erhöhten Infektanfälligkeit einher

Spezifische Nebenwirkungen bei der Therapie mit Rituximab sind erniedrigte Immunglobulinspiegel (v. a. IgM, aber in gewissen Umfang auch IgG), die durch die Depletion von v. a. IgM-produzierenden B-Zellen bedingt ist, was bei bis zu 30 % der Patienten unter Therapie geschehen kann [57]. Damit einher geht wie bei allen Immunsuppressiva eine erhöhte Infektanfälligkeit. Da im Falle von Rituximab erniedrigte Immunglobulinspiegel als spezifischer Risikofaktor für Infektionen identifiziert wurden, ist eine

Kontrolle dieser vor und während der Therapie wichtig [58]. Eine Substitution von Immunglobulinen ist bei „symptomatischen“ Patienten angezeigt, d. h. Patienten, die unter Infektionen leiden, die mit dem Akronym SPUR bezeichnet sind („serious, persistent, unusual or recurrent“; also schwerwiegend, persistierend, ungewöhnlich oder wiederkehrend). Einen Immunglobulinschwellenwert gibt es nicht, da verminderte Immunglobulinspiegel oftmals auch asymptomatisch sind [59].

Erwähnenswert ist auch der Umstand, dass Rituximab als einziges biologisches Medikament bei der rheumatoiden Arthritis bei einer latenten Tuberkulose ohne prophylaktische tuberkulostatische Therapie eingesetzt werden kann [60].

JAK-Inhibitoren

Zu den neueren Errungenschaften der Therapie der rheumatoiden Arthritis zählen die JAK-Inhibitoren. Bislang sind 3 Präparate (Tofacitinib, Baricitinib und Upadacitinib) zur Behandlung zugelassen, einige weitere sind derzeit in klinischer Erprobung. JAK-Inhibitoren zählen zur neuen Klasse der „targeted synthetic (ts) DMARDs“, ihr therapeu-

tischer Angriffspunkt sind die Januskinasen. Diese 4 Vertreter umfassende Familie zytoplasmatischer Tyrosinkinase (JAK 1–3, TYK2) sind zentrale Signaltransduktionsmoleküle einer Reihe von Zytokinen [61, 62]. Da jede Januskinase mit verschiedenen Rezeptoren assoziieren kann, sind die möglichen biologischen Effekte sehr groß. So wird z. B. die Signaltransduktion so wichtiger Zytokine wie IL-2, IL-4, IL-6, G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor), GM-CSF (Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) und aller Interferone (α , β und γ) über JAKs vermittelt (Abb. 1; [61]). Die potenziell unterschiedlichen Wirkungen und Nebenwirkungen kommen bei den verschiedenen JAK-Inhibitoren dann über differenzielle Hemmung der verschiedenen JAKs zustande, so inhibiert Tofacitinib präferenziell die JAKs 1 und 3, Baricitinib hingegen die JAKs 1 und 2, und auch Upadacitinib dürfte klinisch neben JAK1 auch JAK2 inhibieren (Tab. 1; [61]).

Die klinische Wirksamkeit ist bei den JAK-Inhibitoren ausgezeichnet, so sind alle bislang getesteten JAK-Inhibitoren in der Monotherapie MTX oder einem TNF- α -Blocker überlegen [63–65]. Des Weiteren bremsen sie die radiographische Progression der rheumatoiden Arthritis [65–67]. Hervorzuheben ist darüber hinaus, dass Baricitinib in Kombination mit MTX als erste Substanz in einer Head-to-head-Studie einer Kombinationstherapie von MTX mit einem TNF- α -Inhibitor in der klinischen Wirksamkeit überlegen war [66]. Diese Überlegenheit konnte auch für Upadacitinib gezeigt werden [68]. Diese Untersuchungen sind hoffentlich der Startschuss für weitere komparative klinische Prüfungen, die gerade im Bereich der rheumatoiden Arthritis sehr wichtige Informationen bringen würden, wie es z. B. in der Dermatologie der Fall ist, wo bei der Psoriasis jeder neue Wirkstoff gegen einen aktiven Komparator getestet wird. Zusätzlich sind mit Filgotinib und Peficitinib weitere Substanzen schon in umfassenden Studienprogrammen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis in Erprobung, einige andere könnten noch folgen. Zusätzlich ist Peficitinib in Ja-

Tab. 1 IC50 (= Konzentration, bei der 50 % Inhibition erreicht wird) der verschiedenen JAK(Januskinase)-Inhibitoren in vitro in nMol [73, 74]

	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
Tofacitinib	15,1	77,4	55	489
Baricitinib	5,9	5,7	>400	53
Upadacitinib	43	200	2300	4700
Filgotinib	10	28	810	116
Peficitinib	3,9	5,0	0,7	4,8

TYK Tyrosinkinase

Tab. 2 Für die rheumatoide Arthritis (RA) zugelassene b(biologische)DMARDs („disease modifying antirheumatic drugs“) und tsDMARDs („targeted synthetic DMARDs“)

„Mode of action“	Präparat	Zulassung für RA (EMA)	Biosimilars
TNF- α -Inhibitor	Infliximab	+	+
	Etanercept	+	+
	Adalimumab	+	+
	Golimumab	+	-
IL-6/IL-6-Rezeptor-Blocker	Tocilizumab	+	-
	Sarilumab	+	-
Kostimulationsblocker	Abatacept	+	-
B-Zell-Depletion	Rituximab	+	+
IL-1 Receptor antagonist	Anakinra	+	-
JAK-Inhibitor	Tofacitinib	+	-
	Baricitinib	+	-
	Upadacitinib	+	-
	Filgotinib	Bevorstehend	-
	Peficitinib	Zugelassen in Japan	-

EMA Europäische Arzneimittel-Agentur, TNF Tumor-Nekrose-Faktor, IL Interleukin, JAK Januskinase

pan zugelassen und mit Filgotinib eine weitere Substanz schon in umfassenden Studienprogrammen zur Behandlung der RA in Erprobung, einige andere könnten noch folgen [69]. Insgesamt zeigen diese Daten jedenfalls, dass in Zukunft mit den JAK-Inhibitoren eine äußerst effektive Therapiemodalität zur Verfügung steht.

Bezüglich der Nebenwirkungen scheinen infektiologische Komplikationen insgesamt auf dem Niveau zu sein, das auch unter Therapie mit TNF- α -Inhibitoren beobachtet wurde, allerdings gibt es ein klares Signal für ein vermehrtes Auftreten der Gürtelrose durch Reaktivierungen des Varizella-Zoster-Virus, aber auch anderer Virusinfektionen unter Therapie mit JAK-Inhibitoren [70]. Die Ursache dieser erhöhten Anfälligkeit für virale Erkrankungen ist wahrscheinlich durch die eingangs erwähnte Hemmung des Interferonsystems zu erklären, da Typ-I-Interferone essenzielle Faktoren

in der antiviralen Abwehr darstellen [71]. Für die Prävention der Herpes-zoster-Infektionen besteht die Möglichkeit einer Impfung mit einem Totimpfstoff. Des Weiteren gibt es bei Baricitinib, Upadacitinib und Tofacitinib Hinweise, dass unter Behandlung die Thromboseinzidenz erhöht sein könnte [72]. Für Baricitinib läuft derzeit eine Post-Marketing-Studie, die das an einer großen Zahl von Patienten untersucht (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03915964) und für Tofacitinib gab es mitten in einer Studie bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02092467) eine Warnung der EMA zu thromboembolischen Komplikationen (EMA/309456/2019). Es ist daher bei Patienten mit Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen Vorsicht angezeigt. Vor Therapie müssen Patienten auf eine latente Tuberkulose (TBC) sowie eine Infektion mit Hepatitis B getestet werden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis mittlerweile eine große Anzahl an hoch wirksamen Medikamenten zur Verfügung steht (Tab. 2). Es wird daher die Aufgabe der nächsten Jahre sein, Strategien zur individualisierten Therapie zu entwickeln, die es ermöglichen werden, mit größerer Präzision individuelle Therapieentscheidungen zu treffen.

Fazit für die Praxis

- Zur Therapie der rheumatoiden Arthritis steht mittlerweile ein großes Armamentarium an verschiedensten Medikamenten mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten zur Verfügung.
- Heute kommen TNF(Tumor-Nekrose-Faktor)- α -Inhibitoren und IL(Interleukin)-6/IL-6-Rezeptor-Blocker, die B-Zell-Depletion und Kostimulationsblocker sowie die JAK(Januskinase)-Inhibitoren zum Einsatz.
- Mithilfe der neuen Medikamente kann den meisten Patienten geholfen werden, obwohl es nach wie vor Patienten gibt, die auf alle vorhandenen Therapien nicht adäquat reagieren.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Stephan Blüml

Klinik für Innere Medizin III/Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
stephan.blueml@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Blüml gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jegli-

chem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Law ST, Taylor PC (2019) Role of biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Res* 150:104497
- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M et al (2017) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 76:960–977
- Alten RE, Zerbini C, Jeka S, Irazoque F, Khatib F, Emery P et al (2010) Efficacy and safety of pamapimod in patients with active rheumatoid arthritis receiving stable methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 69:364–367
- Cohen SB, Cheng TT, Chindalore V, Damjanov N, Burgos-Vargas R, Delora P et al (2009) Evaluation of the efficacy and safety of pamapimod, a p38 MAP kinase inhibitor, in a double-blind, methotrexate-controlled study of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 60:335–344
- Smolen JS, Agarwal SK, Ilivanova E, Xu XL, Miao Y, Zhuang Y et al (2017) A randomised phase II study evaluating the efficacy and safety of subcutaneously administered ustekinumab and guselkumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 76:831–839
- Genovese MC, Greenwald M, Cho CS, Berman A, Jin L, Cameron GS et al (2014) A phase II randomized study of subcutaneous ixekizumab, an anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis patients who were naive to biologic agents or had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 66:1693–1704
- Blanco FJ, Moricke R, Dokoupilova E, Codding C, Neal J, Andersson M et al (2017) Secukinumab in active rheumatoid arthritis: a phase III randomized, double-blind, active comparator- and placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol* 69:1144–1153
- Tlustochowicz W, Rahman P, Seriollo B, Krammer G, Porter B, Widmer A et al (2016) Efficacy and safety of subcutaneous and intravenous loading dose regimens of secukinumab in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized phase II study. *J Rheumatol* 43:495–503
- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K et al (2014) Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 371:326–338
- Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A et al (2015) Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 386:541–551
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI et al (1999) A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 340:253–259
- Maini R, Clair EWSt, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al (1999) Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 354:1932–1939
- Araujo FC, Goncalves J, Fonseca JE (2019) Biosimilars in rheumatology. *Pharmacol Res* 149:104467
- Bluml S, Scheinecker C, Smolen JS, Redlich K (2012) Targeting TNF receptors in rheumatoid arthritis. *Int Immunol* 24:275–281
- Bluml S, Redlich K, Smolen JS (2014) Mechanisms of tissue damage in arthritis. *Semin Immunopathol* 36:531–540
- Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Ueda N (2018) Molecular mechanisms of action of anti-TNF-alpha agents—comparison among therapeutic TNF-alpha antagonists. *Cytokine* 101:56–63
- Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B et al (2016) Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* 388:2763–2774
- Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordstrom DC, Blom M (2012) Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *Plos One* 7:e30275
- Sharma SM, Jackson D (2017) Uveitis and spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 31:846–862
- Billmeier U, Dieterich W, Neurath MF, Atreya R (2016) Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 22:9300–9313
- Mariette X, Forger F, Abraham B, Flynn AD, Molto A, Flipo RM et al (2018) Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 77:228–233
- Witte T (2015) Methotrexate as combination partner of TNF inhibitors and tocilizumab. What is reasonable from an immunological viewpoint? *Clin Rheumatol* 34:629–634
- Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, Ritchlin CT, Helliwell PS, Liu L et al (2019) Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. *Arthritis Rheumatol* 71:1112–1124
- Canete JD, Hernandez MV, Sanmarti R (2017) Safety profile of biological therapies for treating rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 17:1089–1103
- Goletti D, Petrone L, Ippolito G, Niccoli L, Nannini C, Cantini F (2018) Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs. *Expert Rev Anti Infect Ther* 16:501–512
- Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D et al (2017) Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 76:1101–1136
- Li SJ, Perez-Chada LM, Merola JF (2019) TNF inhibitor-induced psoriasis: proposed algorithm for treatment and management. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis* 4:70–80
- Prado MS, Bendtzen K, Andrade LEC (2017) Biological anti-TNF drugs: immunogenicity underlying treatment failure and adverse events. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 13:985–995
- Mertens R, Singh JA (2009) Anakinra for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005121.pub3>
- Alten R, Gomez-Reino J, Durez P, Beaulieu A, Sebba A, Krammer G et al (2011) Efficacy and safety of the human anti-IL-1beta monoclonal antibody canakinumab in rheumatoid arthritis: results of a 12-week, Phase II, dose-finding study. *BMC Musculoskelet Disord* 12:153
- Cavalli G, Dinarello CA (2015) Treating rheumatological diseases and co-morbidities with interleukin-1 blocking therapies. *Rheumatology* 54:2134–2144
- Jones SA, Jenkins BJ (2018) Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nat Rev Immunol* 18:773–789
- Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T (2019) Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity* 50:1007–1023
- Ogata A, Kato Y, Higa S, Yoshizaki K (2019) IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review. *Mod Rheumatol* 29:258–267
- Puchner A, Bluml S (2015) IL-6 blockade in chronic inflammatory diseases. *Wien Med Wochenschr* 165:14–22
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E et al (2008) Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPT-ON study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 371:987–997
- Emery P, Keystone E, Tony HP, Kantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A et al (2008) IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 67:1516–1523
- Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K et al (2013) Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 381:1541–1550
- Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ et al (2010) Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 69:88–96
- Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S et al (2015)

- Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study. *Arthritis Rheumatol* 67:1424–1437
41. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM et al (2017) Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 76:840–847
 42. Fleischmann RM, Halland AM, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Mela C, Vernon E et al (2013) Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. *J Rheumatol* 40:113–126
 43. Weinblatt ME, Mease P, Mysler E, Takeuchi T, Drescher E, Berman A et al (2015) The efficacy and safety of subcutaneous clazakizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from a multinational, phase IIb, randomized, double-blind, placebo/active-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheumatol* 67:2591–2600
 44. Avci AB, Feist E, Burmester GR (2018) Targeting IL-6 or IL-6 receptor in rheumatoid arthritis: what's the difference? *BioDrugs* 32:531–546
 45. Lee HK, Iwasaki A (2007) Innate control of adaptive immunity: dendritic cells and beyond. *Semin Immunol* 19:48–55
 46. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A et al (2014) Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 73:86–94
 47. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C et al (2013) Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 65:28–38
 48. Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, Becker JC, Aranda R, Vratsanos G et al (2008) Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis* 67:1084–1089
 49. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, Weinblatt ME, Connolly SE, Johnsen A et al (2016) Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 75:709–714
 50. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T et al (2007) Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 66:228–234
 51. Bluml S, McKeever K, Ettinger R, Smolen J, Herbst R (2013) B-cell targeted therapeutics in clinical development. *Arthritis Res Ther* 15(Suppl 1):S4
 52. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR et al (2004) Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 350:2572–2581
 53. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC et al (2006) Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 54:2793–2806
 54. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, Peterfy C, van Vollenhoven RF, Stohl W et al (2012) Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis* 71:351–357
 55. Bredemeier M, Campos GG, de Oliveira FK (2015) Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing low-versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 34:1801–1805
 56. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G et al (2013) Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 72:329–336
 57. Md Yusof MY, Vital EM, McElvenny DM, Hensor EMA, Das S, Dass S et al (2019) Predicting Severe Infection and Effects of Hypogammaglobulinemia During Therapy With Rituximab in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol* 71:1812–1823
 58. Tavakolpour S, Alesaeidi S, Darvishi M, Ghaseemi-Adl M, Darabi-Monadi S, Akhlaghdoust M et al (2019) A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 38:2977–2994
 59. Wijetilleka S, Jayne DR, Mukhtyar C, Ala A, Bright PD, Chinoy H et al (2019) Recommendations for the management of secondary hypogammaglobulinaemia due to B cell targeted therapies in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology* 58:889–896
 60. Mok CC (2013) Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug Des Devel Ther* 8:87–100
 61. Gadina M, Le MT, Schwartz DM, Silvennoinen O, Nakayamada S, Yamaoka K et al (2019) Janus kinases to jakinibs: from basic insights to clinical practice. *Rheumatology* 58:i4–i16
 62. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ (2017) JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov* 17:78
 63. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D et al (2014) Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 370:2377–2386
 64. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S et al (2012) Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 64:617–629
 65. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M et al (2017) Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheumatol* 69:506–517
 66. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J et al (2017) Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 376:652–662
 67. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C et al (2013) Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 65:559–570
 68. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, Mysler E, Besette L, Peterfy C et al (2019) Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III, double-blind, randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 71:1788–1800
 69. Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O et al (2019) Selective JAKinibs: prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs* 33:15–32
 70. Winthrop KL (2017) The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 13:234–243
 71. Raftery N, Stevenson NJ (2017) Advances in antiviral immune defence: revealing the importance of the IFN JAK/STAT pathway. *Cell Mol Life Sci* 74:2525–2535
 72. Choy EHS, Miceli-Richard C, Gonzalez-Gay MA, Sinigaglia L, Schlichting DE, Meszaros G et al (2019) The effect of JAK1/JAK2 inhibition in rheumatoid arthritis: efficacy and safety of baricitinib. *Clin Exp Rheumatol* 37:694–704
 73. Nakayamada S, Kubo S, Iwata S, Tanaka Y (2016) Recent progress in JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 30:407–419
 74. Hamaguchi H, Amano Y, Moritomo A, Shirakami S, Nakajima Y, Nakai K et al (2018) Discovery and structural characterization of peficitinib (ASP015K) as a novel and potent JAK inhibitor. *Bioorg Med Chem* 26:4971–4983