Z Rheumatol 2020 · 79:221–222
<https://doi.org/10.1007/s00393-020-00780-9>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2020

Entzündlich rheumatische Erkrankungen galten bis vor 2 Jahrzehnten nicht nur als chronische, unheilbare Krankheiten, sondern auch die verfügbaren Therapien waren nur mäßig erfolgreich. Wenn auch der pyramidale Zugang der amerikanischen Kollegen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) auf dem Rückzug war [1] und der Einsatz von Methotrexat sich langsam durchsetzte [2], waren Remissionen sehr rar. Die Therapie der Kollagenosen – einschließlich des systemischen Lupus erythematoses (SLE) – beschränkte sich einerseits auf Glukokortikoidgaben und andererseits auf Azathioprin und v. a. Cyclophosphamid (bei schweren Verläufen) [3] mit all den kurz- und langfristigen unerwünschten Folgen [4, 5].

Vor 20 Jahren kam es als Folge der ersten erfolgreichen Doppelblindstudien [6–8] zur Zulassung von Inhibitoren des Tumor-Nekrose-Faktors (TNF) und damit zu einer therapeutischen Revolution in der Behandlung der RA und bald danach auch in jener der Psoriasisarthritis und der axialen Spondyloarthritis [9–11] – plötzlich wurde Remission eine anzustrebende Möglichkeit und für viele Patienten Realität.

Den TNF-Blockern, die heute 5 Substanzen umfassen, folgten bald Inhibitoren der Kostimulation, des Interleukin(IL)-6-Rezeptors, der B-Lymphozyten, des IL-12/23 und des IL-17 [12–18], die nunmehr hinsichtlich ihrer Effekte bei unterschiedlichen Erkrankungen ein differenzierteres Wirkprofil aufwiesen.

Nach wie vor blieben aber die Kollagenosen „therapeutische Stiefkinder“, doch konnten schließlich beim SLE einerseits das bisher nicht zugelassene Rituximab

J. Smolen

Abt. für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien, Österreich

„Small molecules“ und Biologika

insbesondere bei Lupusnephritis mit Resistenz gegen andere Maßnahmen, andererseits Belimumab bei milden Verläufen als mit B-Lymphozyten interferierende Medikamente Erfolge zeitigen [19, 20].

» Remission ist eine anzustrebende Möglichkeit und für viele Patienten Realität

All diese Substanzen sind monoklonale Antikörper oder Rezeptorkonstrukte, die ein bestimmtes lösliches oder Zelloberflächenmolekül zielgenau in Angriff nehmen und dadurch ihre spezifische entzündungshemmende Wirksamkeit entfalten. Als Proteine müssen sie parenteral appliziert werden und dringen nicht in die Zellen ein.

Seit Kurzem steht uns nun eine völlig neue Substanzklasse zur Verfügung, deren Protagonisten ihre Wirksamkeit intrazellulär entfalten und per os eingenommen werden können. Es sind dies in erster Linie die Januskinasen(JAK)-Inhibitoren [21–27], die die Signaltransduktion vieler Zytokine blockieren, damit eine Ebene nach den Biologika angreifen und zumindest gleiche Effekte wie diese bei der RA aufweisen [28–30]. Die JAK-Inhibition ist mittlerweile auch für die Psoriasisarthritis zugelassen [31], und Studien beim SLE [32] und anderen Krankheiten sind am Laufen.

Mit all diesen Aspekten setzt sich das Themenheft „Small molecules“ und Biologika auseinander, das Sie heute in Händen halten. Großer Dank gilt den Autorinnen und Autoren der entsprechenden Beiträge, die Ihnen die Ergebnisse ihrer Recherchen konzis und praxisrelevant darbringen. Ich hoffe, dass

Ihnen die Beiträge gefallen und Ihren Wissensstand auffrischen können.

Mit besten Wünschen

Josef Smolen

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. J. Smolen

Abt. für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III
 Währinger Gürtel 18–20, 1190 Wien, Österreich
josef.smolen@meduniwien.ac.at

Interessenkonflikt. J. Smolen gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. McCarty DJ (1990) Suppress rheumatoid inflammation early and leave the pyramid to the Egyptians. *J Rheumatol* 17:1117–1118
2. Weinblatt ME (1995) Efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 34(Suppl 2):43–48
3. Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH et al (1986) Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 314(10):614–619
4. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW, van der Heijden GJ (2008) Adverse events of low-to-medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.100008>
5. Oglesby A, Shaul AJ, Pokora T, Paramore C, Cragin L, Dennis G et al (2013) Adverse event burden, resource use, and costs associated with immunosuppressant medications for the treatment of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Int J Rheumatol* 2013:347520
6. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS et al (1994) Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 344(8930):1105–1110

7. Lipsky PE, Van der Heijde DM, Clair StEW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al (2000) Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 343(22):1594–1602
8. 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(4):253–259
9. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ (2000) Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 356(9227):385–390
10. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U et al (2005) Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 52(4):1227–1236
11. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W et al (2002) Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 359(9313):1187–1193
12. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J et al (2005) Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 353(11):1114–1123
13. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovinsky 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
14. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Close D, Stevens RM et al (2002) Efficacy and safety of rituximab, a B-cell targeted chimeric monoclonal antibody: a randomized, placebo-controlled trial in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 46(Suppl):197
15. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C et al (2013) Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 382:780–789
16. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P et al (2015) Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 386:1137–1146
17. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, van der Heijde D et al (2013) Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 382(9906):1705–1713
18. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Liu LS, Li L et al (2020) A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis* 79(1):123–131
19. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D et al (2011) A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 63(12):3918–3930
20. Diaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martinez-Berriotxo A et al (2012) Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev* 11(5):357–364
21. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B et al (2013) Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 381:451–560
22. Lee EB, Fleischmann RM, Hall S, van Vollenhoven RF, Bradley J, Gruben D et al (2012) Radiographic, clinical and functional comparison of tofacitinib monotherapy versus methotrexate in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 64(Suppl):S1049
23. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludovic C, Krogulec M, Xie L et al (2016) Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 374(13):1243–1252
24. Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B, Li Z, Xie L, Klar R et al (2019) Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study. *Ann Rheum Dis* 78(2):171–178
25. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y et al (2018) Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31115-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31115-2)
26. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI et al (2019) Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet* 393(10188):2303–2311
27. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, van der Heide D, Matzkies F, Bartok B et al (2019) Efficacy and safety of filgotinib for patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: finch1 primary outcome results. *Ann Rheum Dis* 78(Suppl 2):77–78
28. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen ML, Reyes GJ et al (2017) Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 376(7):652–662
29. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, Mysler E, Bessette 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(11):1788–1800
30. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z et al (2017) Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 390:457–468
31. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A et al (2017) Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med* 377(16):1525–1536
32. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, Kalunian KC, Mosca M, Petri MA et al (2018) Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 392(10143):222–231