

## Therapie mit Tocilizumab

(Diese praxisorientierte Information für den behandelnden Arzt  
ersetzt nicht die Fachinformation)

Für Ihren Patienten wird folgendes Medikament empfohlen: \_\_\_\_\_

**Dosierung:** Die Behandlung erfolgt als kontinuierliche Langzeit-Therapie. Bei subkutaner Gabe werden 162 mg einmal wöchentlich mittels Fertigspritze verabreicht, bei intravenöser Therapie 8 mg/kg KG alle 28 Tage (Infusionsdauer 1 Stunde). Tocilizumab kann in Kombination mit Methotrexat oder in Monotherapie eingesetzt werden.

**Wirkungseintritt:** Mit einem Wirkungseintritt ist meist in den ersten 4 Wochen zu rechnen. Ist nach 12 Wochen keine Besserung festzustellen, sollte die Fortsetzung der Behandlung kritisch überdacht werden.

### Untersuchungsprogramm vor Therapiebeginn:

- Allgemeinstatus zum Ausschluss einer aktiven Infektion
- Überprüfung und ggf. Aktualisierung des Impfstatus
- Untersuchung auf **aktive oder latente Tuberkulose:** Röntgenaufnahme des Thorax nicht älter als 3 Monate und geeignete Screeningtests; bei Hinweisen auf eine latente Tbc Prophylaxe mit INH und ggf. Vitamin B6 über 9 Monate. Diese muss 4 Wochen vor dem Beginn der Tocilizumab-Therapie eingeleitet werden. Strenge Indikationsstellung und regelmäßige Kontrollen werden angeraten.
- **Laborbestimmungen:** BSG, CRP, großes Blutbild, GOT, GPT und Kreatinin, Lipidstatus (Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride).

### Untersuchungsprogramm während der Therapie:

#### Besonders wichtig:

- Infektionszeichen, Abszesse, Fieber, Husten, Kräfteschwund/Gewichtsverlust, unklare abdominelle Symptomatik

#### Laborbestimmungen:

- Sicherheits- und Aktivitätsparameter (BSG, CRP, großes Blutbild, SGOT) in den ersten 3 Monaten alle vier Wochen, bei stabil normalen Werten anschließend alle 8-12 Wochen, Lipidwerte 4-8 Wochen nach Therapiebeginn

Laut EBM ist die Bestimmung der Sicherheitslaborparameter zur Überwachung einer immunsuppressiven oder immunmodulierenden Behandlung mit Tocilizumab von der Begrenzung des Punktzahlvolumens der allgemeinen Laboruntersuchungen (Laborbudget) ausgenommen, wenn auf dem Abrechnungsschein des Patienten die Ziffer 32023 angegeben wird.

**Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. Aktive schwere Infektionen. Bei **Transaminasenerhöhungen über das 1,5-fache der Norm ist eine individuelle Risikoabwägung erforderlich, bei einer mehr als 3-fachen Erhöhung sollte die Therapie nicht begonnen werden.** Auch alte tuberkulöse Veränderungen erfordern eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung sowie eine regelmäßige klinische und röntgenologische Kontrolle, auch unter INH-Prophylaxe. Weitere Kontraindikationen stellen chronische Virusinfektionen (HIV, aktive oder persistierende Hepatitis B und C) sowie bekannte opportunistische Infektionen (z. B. aktive Mykobakterien) dar. Auch bei Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko (z. B. Diabetes mellitus) sowie Tumorerkrankungen in der Anamnese ist eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erforderlich. Bei Patienten mit intestinalen Ulcera oder Divertikulitis in der Anamnese sollte die Behandlung nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko angewendet werden (Fälle von Divertikel-Perforation als Komplikation einer Divertikulitis wurden beobachtet, vor allem, wenn gleichzeitig eine Therapie mit Glukokortikoiden durchgeführt wurde). Lebendimpfstoffe sollten unter laufender Therapie mit Tocilizumab nicht verabreicht werden.

### Unerwünschte Ereignisse:

	<b>sehr häufig (≥ 1:10)</b>	<b>häufig (&gt; 1:100 &lt; 1:10)</b>	<b>gelegentlich (&gt; 1:1000 &lt; 1:100)</b>
Infektionen	Infektionen des oberen Respirationstraktes	Haut- und Unterhautinfektionen, oraler Herpes simplex, Pneumonie	Divertikulitis
Verdauungssystem		Mundulcera, Gastritis	Stomatitis, Perforation
Haut		Exanthem, Pruritus	Urtikaria
Nervensystem		Kopfschmerz, Schwindel	
Leber	Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie	Transaminasenerhöhung	Bilirubinerhöhung
Herz-Kreislaufsystem		Hypertonie	
Blutbildendes System		Leukopenie, Neutropenie	
Sonstiges		Konjunktivitis	Überempfindlichkeitsreaktionen

**Indikation zur Unterbrechung einer Therapie mit Tocilizumab:** Zeichen einer schweren Infektion (Sepsis, opportunistische Infektionen, aktive Tuberkulose u. a.). **Frühzeitiges Erkennen schwerer Infektionen ist besonders wichtig, da durch die Unterdrückung der Akut-Phase-Reaktion (z.B. kein adäquater CRP-Anstieg!) Anzeichen einer akuten Infektion abgeschwächt werden!**

Weitere Gründe zur Therapieunterbrechung: Schwerwiegende allergische Reaktionen, Erhöhung der Leberenzyme auf das >3- bis 5-fache des oberen Normalwertes (bestätigt durch wiederholte Bestimmungen). Wenn nach einer Therapiepause eine persistierende Erhöhung auf das >3-fache des oberen Normalwertes vorliegt und bei Erhöhungen auf das >5-fache des oberen Normalwertes sollte die Therapie beendet werden. Bei Erhöhung der Leberenzyme auf das >1- bis 3-fache des oberen Normalwertes: Dosisanpassung des gleichzeitig verabreichten MTX, bei anhaltender Erhöhung ist auch eine Dosisreduktion von Tocilizumab möglich (i.v. 4 mg/kg bzw. bei s.c. Gabe eine Injektion alle 2 Wochen).

Granulozytopenie: absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten 0,5 bis 1/nl: Therapieunterbrechung, bei Neutrophilen >1/nl Wiederbeginn mit 4 mg/kg, bei subcutaner Gabe evtl. alle 2 Wochen. Bei Neutrophilen <0,5 Absetzen von Tocilizumab.

Thrombozytopenie: Thrombozytopenie von 50 bis 100 Zellen  $\times 10^3/\mu\text{l}$ : Therapieunterbrechung, bei Thrombozytenzahl >100  $\times 10^3/\mu\text{l}$  Wiederbeginn mit 4 mg/kg, bei subcutaner Gabe evtl. alle 2 Wochen. Bei Thrombozytenzahl <50  $\times 10^3/\mu\text{l}$  Absetzen von Tocilizumab.

**Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten:** Interaktionen mit MTX-Dosen von 10 bis 25 mg wöchentlich sowie mit nichtsteroidalen Antirheumatika und Glukokortikoiden wurden nicht beobachtet. Durch IL-6-Suppression ist eine Normalisierung der durch IL-6 supprimierten hepatischen CYP450-Enzyme zu erwarten. Daher kann es notwendig sein, dass unter Tocilizumab die Dosierung von Medikamenten wie z. B. Atorvastatin, Calcium-Kanal-Blockern, Theophyllin, Kumarinen, Phenytoin, Ciclosporin oder Benzodiazepinen erhöht werden muss. Von der Kombination mit anderen Biologika wird abgeraten.

**Kontrazeption/Schwangerschaft und Stillzeit:** Über die Auswirkung einer Tocilizumab-Therapie auf die Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Eine Schwangerschaft soll deshalb während der Behandlung und in den ersten 3 Monaten danach vermieden werden. Tocilizumab kann in die Muttermilch übergehen. Es ist aufgrund der fehlenden biologischen Wirkung nach oraler Aufnahme des Medikamentes wahrscheinlich keine nachteilige Wirkung hierdurch zu erwarten. Es kann deshalb gemeinsam mit der Mutter abgewogen werden, ob sie während der Behandlung stillt.

**Hinweise** (z. B. zu Besonderheiten in Ihrem KV-Bereich):