

Aktualisierte Empfehlungen zum Einsatz von Tocilizumab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und bei Patienten mit Juveniler Idiopathischer Arthritis (September 2013)

A. Gause, J.P. Haas, A. Rubbert-Roth und die Kommission Pharmakotherapie der DGRh sowie die GKJR

Kernempfehlungen:

1. In Einklang mit dem Zulassungsstatus empfiehlt die DGRh den Einsatz von Tocilizumab (TOZ) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer oder schwerer RA, die unzureichend auf eine Behandlung mit einem oder mehreren konventionellen oder biologischen DMARDs angesprochen haben. TOZ steht damit sowohl bei Neubeginn einer Biologika-Therapie als auch als bei Wechsel innerhalb der Gruppe der Biologika zur Verfügung.
2. TOZ sollte bei Erwachsenen im Regelfall in Kombination mit Methotrexat (MTX) eingesetzt werden, für eine Kombination mit anderen DMARD gibt es nur sehr wenige Daten aus kontrollierten Studien und keine Zulassung. Ein kombinierter Einsatz von TOZ mit anderen Biologika ist nicht zu empfehlen.
3. Falls MTX als Kombinationspartner nicht zur Verfügung steht (z.B. Kontraindikationen oder Unverträglichkeit), wird aufgrund der guten Datenlage empfohlen, TOZ in Monotherapie einzusetzen.
4. DGRh und GKJR empfehlen - ebenfalls in Einklang mit dem Zulassungsstatus - den Einsatz von TOZ bei Kindern ab zwei Jahren, die entweder an einer aktiven systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (sJIA) leiden und auf eine vorherige Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika und Kortikosteroiden unzureichend angesprochen haben (first-line-drug), oder bei polyartikulärem Verlauf einer JIA (seropositive, seronegative polyartikuläre JIA und extended oligoartikuläre JIA) und unzureichendem Ansprechen auf eine Therapie mit MTX bzw. MTX-Unverträglichkeit.
5. Die Wirkung von TOZ setzt in der Regel schnell ein, in Einzelfällen kann sich der Wirkeintritt jedoch verzögern. Ein Absetzen der Therapie wegen mangelnder Wirkung sollte daher bei Primärversagen (DAS 28-Reduktion < 0.6) nach drei Monaten, ansonsten erst nach maximal sechs Monaten erfolgen.
6. TOZ sollte ohne Prämedikation als Infusion in der Dosis von 8 mg/ KG Körpergewicht eingesetzt werden (maximal 800 mg absolut). Da es auch Studiendaten mit 4 mg/kg gibt, kann die Dosis im Einzelfall (z.B. Verträglichkeitsprobleme) reduziert werden, dies muss individuell entschieden werden. Bei Kindern unter 30 kg KG wird eine Dosierung von 10mg/kg alle 4 Wochen (pJIA) bzw. 12mg/kg alle 2 Wochen (sJIA) empfohlen.
7. Vorsichtsmaßnahmen bezüglich akuter und chronischer Infektionen müssen unter TOZ wie bei den TNF α -Inhibitoren eingehalten werden. Bei Anamnese einer Divertikulitis wird der Einsatz von TOZ nicht empfohlen.
8. TOZ führt zu einer raschen Reduktion bzw. Normalisierung des CRPs. Dies muss im Einzelfall bei klinischem Verdacht auf eine Infektion beachtet werden. Mitbehandelnde Ärzte (insbesondere Haus- und Kinderärzte) sollten hierüber informiert werden.
9. Trotz fehlender Evidenz für ein gehäuftes Neuauftreten oder Aktivierung einer Tuberkulose sollten Patienten vor Beginn der Therapie einem TBC-Screening unterzogen werden und bei

positivem Resultat eine prophylaktische Therapie mit Tuberkulostatika (gemäß Guidelines) erhalten. Ebenso sollte ein Screening auf Hepatitis B erfolgen.

10. Unter laufender TOZ-Therapie soll nicht mit Lebendimpfstoffen geimpft werden. Es ist zu empfehlen, die üblichen Standardimpfungen gemäß aktuellen STIKO-Empfehlungen möglichst vor Beginn der Therapie durchzuführen. Eine relevante Verminderung der Impfantwort während der Therapie ist jedoch für Influenza- und Pneumokokken-Impfung nicht bekannt, eine jährliche Influenza-Impfung wird empfohlen.

11. Eine Anwendung von TOZ in der Schwangerschaft oder Stillzeit ist aufgrund fehlender Erfahrungen nicht empfehlenswert. In Einklang mit der Fachinformation empfehlen wir für Patientinnen ein Absetzen 14 Wochen vor Konzeption.

12. Ein vermehrtes Auftreten von Malignomen oder Lymphomen unter TOZ ist bisher nicht nachgewiesen. In Anbetracht der limitierten Erfahrungen empfehlen wir bei anamnestisch bekannten Malignomen dennoch eine kritische Nutzen-Risiko-Abwägung.

13. Infusionsreaktionen können unter TOZ sofort und innerhalb der auf die Infusion folgenden Stunden auftreten (Häufigkeit für zum Abbruch führende Reaktionen < 1 %). Sie sind in der niedrigen Dosis und nach einer Therapieunterbrechung häufiger als bei regelmäßigen 4-wöchentlichen Infusionen von 8 mg/kg Körpergewicht. Dementsprechend ist eine sorgfältige Überwachung während der Infusion und wenn möglich die Verwendung der Standarddosierung notwendig. Nach einer schweren Infusionsreaktion muss die Therapie mit TOZ dauerhaft beendet werden.

14. Auch bei Kindern können unter der Behandlung schwere Infektionen, Neutropenien, Leberwerterhöhungen und in seltenen Fällen schwere Nebenwirkungen wie das Makrophagenaktivierungssyndrom auftreten. Es wird daher empfohlen, diese Therapie nur in erfahrenen Zentren und unter entsprechen sorgfältiger Überwachung durchzuführen.

Tocilizumab in der Therapie von Patienten mit rheumatoider Arthritis

Tocilizumab (TOZ) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen den Interleukin-6-Rezeptor gerichtet ist. Seit 2009 ist TOZ für die Behandlung von Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis (RA) zugelassen. In der S1-Leitlinie [1,2] wird TOZ neben Abatacept und den TNF-Inhibitoren als Biologikum direkt nach dem Versagen einer konventionellen DMARD Therapie empfohlen und kann auch als Monotherapie eingesetzt werden, wenn eine Therapie mit Methotrexat (MTX) nicht möglich ist. Seit der Veröffentlichung der ersten Empfehlungen zum Einsatz von TOZ [3] sind zahlreiche weitere Publikationen erschienen, so dass eine Überarbeitung erforderlich wurde.

Diese basiert auf einem internationalen Konsensusbericht, der eine systematische Literatursuche zur Grundlage hat [4], des Weiteren auf einer ergänzenden eigenen systematischen Literaturrecherche für den Zeitraum 2010 bis März 2013, zusätzlich berücksichtigt wurden Abstracts des ACR 2012.

Therapieziel und therapeutischer Algorithmus bei der RA

Die RA ist eine systemische Erkrankung, die durch eine fortschreitende Zerstörung der betroffenen Gelenke mit Beeinträchtigung der Lebensqualität und Funktionsfähigkeit bis hin zur Invalidität gekennzeichnet ist. Die aktuelle deutsche Leitlinie zum Management der RA definiert einen Behandlungsalgorithmus, in dem durch eine frühzeitige, effektive und konsequente Therapie der Krankheitsverlauf signifikant beeinflusst wird und eine Remission bzw. eine niedrige Krankheitsaktivität als Therapieziel angestrebt wird [1,2]. Gemäß den Empfehlungen der internationalen Expertengruppe der Treat-to-Target Initiative [5] obliegt nicht nur der Beginn der Basistherapie, sondern auch die engmaschige klinische Kontrolle mit

Erhebung und Dokumentation der Krankheitsaktivität (in der Regel mittels Disease Activity Score = DAS) und Beurteilung des radiologischen Verlaufs dem internistischen Rheumatologen. TOZ kann eingesetzt werden, wenn eine Remission oder niedrige Krankheitsaktivität trotz konsequenter Therapie mit konventionellen DMARD (unter Einschluss von Methotrexat und DMARD-Kombinationen) nicht erreicht werden kann oder eine Unverträglichkeit gegenüber DMARD vorliegt, außerdem wenn eine Therapie mit anderen Biologika sich als nicht ausreichend wirksam oder unverträglich erwiesen hat (2). Bei schweren Krankheitsverläufen kann gemäß der Leitlinie unter bestimmten Bedingungen TOZ als Zweittherapie nach Versagen der Starttherapie eingesetzt werden [2]

Zulassung von TOZ zur Therapie der aktiven RA

TOZ ist gemäß Fachinformation für die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßig bis schwer aktiver rheumatoider Arthritis zugelassen als Monotherapie oder in Kombination mit MTX in einer Dosis von 8 mg pro kg Körpergewicht alle 4 Wochen als intravenöse Infusion. Bei Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg beträgt die maximale Dosis 800 mg. In den USA und Japan ist auch die Dosis von 4 mg TOZ pro kg Körpergewicht zugelassen.

Empfehlungen zum Einsatz von TOZ bei der RA

1. Indikation

Bei der Behandlung der RA ist TOZ nach Versagen und/oder Unverträglichkeit von mindestens zwei konventionellen DMARD als erstes Biologikum einsetzbar, in speziellen Fällen (hohe Aktivität/ungünstige Prognose) auch bereits nach Versagen der DMARD-Starttherapie [2]. Im Fall von MTX-Kontraindikationen oder -Unverträglichkeit besitzt TOZ eine Zulassung zum Einsatz als Monotherapeutikum, in mehreren Studien hat es bei dieser Anwendung eine gute Wirksamkeit bewiesen [u.a.6-8].

Formale prädiktive Faktoren, die ein klinisches Ansprechen auf TOZ vorhersehen lassen, sind bisher nicht definiert. Die offene Phase IIIb Studie TAMARA [9] zeigte bei 265 Patienten vergleichbare Ergebnisse für DAS28 Remission, LDAS, klinisch signifikante DAS-Reduktion >1,2, EULAR Ansprechen und ACR50 und ACR70 bei RF-positiven (n=184) und RF-negativen (n=81) Patienten. In einer anderen, nur bei der FDA vorliegenden Studie [10] zeigte sich bei seropositiven Patienten ein signifikant besseres Ansprechen auf TOZ.

2. Begleitmedikation zu TOZ

Da im Alltag bei Unverträglichkeit oder Versagen konventioneller DMARDs häufig eine Monotherapie mit Biologika eingesetzt wird, wurde TOZ im Vergleich zu Adalimumab (ADA) in der ADACTA Studie direkt verglichen. Es fand sich in Woche 24 eine jeweils signifikante Überlegenheit der TOZ Monotherapie gegenüber der ADA Monotherapie bezogen auf das DAS28 Ansprechen (Δ **DAS**: -3,3 vs. -1,8; $p < 0,0001$), DAS28 Remission (39,9% vs. 10,5%; $p < 0,0001$) und niedrige Krankheitsaktivität (LDA) (51,5% vs. 19,8%; $p < 0,0001$) [10].

In der ACT-RAY Studie wurde bei Patienten mit aktiver RA trotz MTX die Effektivität einer Kombinationstherapie von MTX und TOZ mit einer TOZ Monotherapie verglichen. Eingeschlossen und randomisiert wurden 556 Patienten. Trotz relativ langer Krankheitsdauer und mindestens einer nachgewiesenen Erosion wurde in der TOZ Monotherapiegruppe im ersten Studienjahr eine ähnlich gute klinische und radiologische Effektivität wie in der Kombinationsgruppe erreicht. Allerdings ergibt sich aus den Daten der LITHE Studie, dass die Gelenkzerstörung gemessen an der radiologisch nachweisbaren Progression in der Kombination von TOZ mit MTX signifikant besser reduziert wird, so dass wenn immer möglich die Kombination von TOZ mit MTX empfohlen wird [11]

In der ROSE (**R**apid **O**nset and **S**ystemic **E**fficacy) Studie wurden 614 Patienten mit langer Krankheitsdauer und einer Vorbehandlung von mindestens einem bis zu 5 konventionellen DMARD und bis zu drei TNF-Inhibitoren im Vergleich zu Placebo bei Fortführung der laufenden DMARD Therapie untersucht. Bei diesen Patienten wurden signifikante Besserungen gemessen an den ACR Ansprechraten und auch an der DAS28-Remission nach 24 Wochen nachgewiesen [12], Tabelle 1. Wie bei dieser Gruppe von Patienten mit aktiver

RA und intensiver Vorbehandlung grundsätzlich zu erwarten ist, fanden sich in dieser Studie im TOZ-Arm gegenüber Placebo mit 7,3 versus 5,4 % häufiger schwere Nebenwirkungen. Nicht nur innerhalb des globalen Phase 3 Studienprogrammes (TOWARD Studie) [13], sondern auch in der offenen deutschen TAMARA Studie (286 Patienten) [8] und der multinationalen ACT-SURE Studie (1681 Patienten) [14] war die Medikation mit anderen konventionellen DMARDs als MTX möglich und hatte eine vergleichbare klinische Effektivität. Dabei zeigte sich in der TAMARA Studie (19,6% der Patienten hatten eine Begleitmedikation mit Leflunomid) ein vergleichbares Ansprechen der Gesamtpopulation im Vergleich zu den mit Leflunomid behandelten Patienten [8]. Die Kombination von TOZ mit anderen DMARD scheint nach den Erfahrungen aus diesen drei Studien möglich, ist jedoch in Deutschland nicht zugelassen.

3. Voraussetzungen für eine TOZ-Therapie

Vor Beginn einer Therapie mit TOZ sollte analog zum Therapiebeginn mit anderen Biologika eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung und eine Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane, insbesondere im Hinblick auf Infektionen oder andere Komorbiditäten, erfolgen. Patienten sollten auf das Vorliegen einer latenten Tuberkulose untersucht werden, es wird ein ähnliches Vorgehen wie bei den TNF- Antagonisten empfohlen [15]. Wird die Therapie einer latenten Tuberkulose mit Isozid bei Monotherapie mit TOZ bzw. Kombination TOZ mit MTX durchgeführt, sollte insbesondere auf eine mögliche gesteigerte Lebertoxizität geachtet werden. Daten aus klinischen Studien liegen hierzu nicht vor. Patienten mit aktiven Infektionen sollten, analog zum Therapiebeginn mit anderen Biologika, nicht mit TOZ behandelt werden.

Innerhalb der klinischen Studien war das Vorliegen einer Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV Infektion ein Ausschlusskriterium. Daten zum Einsatz von TOZ bei diesen Patienten liegen daher (bis auf Kasuistiken) nicht vor. Ein Hepatitis-Screening vor Therapie-Beginn sollte durchgeführt werden.

Bei der Behandlung der S-JIA sind ein MAS, Leukopenien, Thrombopenien und Leberfunktionsstörungen relative Kontraindikationen für die Therapie mit TOZ. In den klinischen Studien wurden gastrointestinale Perforationen mit einer Rate von 0.2 pro 100 Patientenjahren beobachtet. Diese traten insbesondere bei Patienten mit einer Divertikulitis in der Vorgeschichte auf. Daher wird eine vorbestehende Divertikulitis, nicht aber der alleinige Nachweis einer Divertikulose, ebenfalls als relative Kontraindikation für eine Therapie mit TOZ angesehen (Tabelle 1).

Bei leichter Nierenfunktionseinschränkung besteht keine Kontraindikation gegen TOZ, aus Japan gibt es einen Fallbericht einer niereninsuffizienten Patientin mit RA, die während laufender Hämodialyse erfolgreich und ohne Komplikationen über ein Jahr in einer Dosis von 8mg/kg behandelt wurde [16].

Vor Beginn eine Therapie mit TOZ sollten alle Standardimpfungen und eine Impfung gegen Pneumokokken durchgeführt bzw. aufgefrischt sein. Insbesondere bei pädiatrischen Patienten ist auf einen Impfstatus gemäß den STIKO-Empfehlungen zu achten[17].

Die jährliche Grippeimpfung kann nach der in Japan durchgeführten Studie von Mori et al. [18] bei laufender TOZ Therapie am Infusionstag erfolgen. Die Studie der Impfsaison 2011/2012 untersuchte die Impfantworten auf die trivalente Influenzavakzine bei verschiedenen Gruppen von RA Patienten, die mit MTX (n=65), mit TOZ + MTX (n=49), TOZ-Mono (n=62) und mit Bucillamin / Salazosulfapyridine als Kontrolle (n=18) behandelt wurden. Die mittlere tägliche Dosis Prednisolon betrug bei allen Patienten maximal 1 mg. Alle Patienten zeigten einen ausreichenden Anstieg der Antikörpertiter, der in der TOZ Monotherapiegruppe am größten waren. Es wurden bei den Patienten der Studie weder unerwünschte Nebenwirkungen noch Exazerbationen der RA beobachtet. Ebenso zeigten sich nach den Daten einer japanischen Studie gute Antikörperantworten auf die Influenzavakzine bei 27 Patienten mit S-JIA [19].

4. Applikation und Überwachung während der Infusion

Die Infusionsdauer beträgt bei Erwachsenen eine Stunde. In der Pädiatrie sind auch Infusionszeiten über 2 Stunden üblich. Eine Prämedikation ist nicht erforderlich. Grundsätzlich sollten die Patienten hinsichtlich des möglichen Auftretens von allergischen bzw. anaphylaktischen Reaktionen während und nach der Infusion informiert und während der Infusion sowie unmittelbar danach überwacht werden, geeignete medizinische Behandlungsmöglichkeiten müssen zum sofortigen Gebrauch zur Verfügung stehen. Klinisch signifikante Überempfindlichkeitsreaktionen traten häufiger im niedrigen Dosisbereich (4mg/kg Körpergewicht) und nach Unterbrechung der Therapie auf. Wenn es zu einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion gekommen ist, ist die Therapie mit TOZ dauerhaft zu beenden (Rote Hand Brief vom 2.12.2010).

Die Zulassung von TOZ in der subkutanen Applikation wird für die RA in Kürze erwartet. Effektivität und Sicherheit der subkutanen Gabe von TOZ 162mg wöchentlich war mit der Standardtherapie 8mg/kg Körpergewicht alle 4 Wochen intravenös vergleichbar. Systemische allergische Reaktionen wurden in dieser Studie nicht beobachtet, 10.1% der Patienten (versus 2.3% unter Placebo) zeigten Lokalreaktionen an der Einstichstelle [20].

5. Monitoring der Tocilizumabtherapie

Nach Therapie mit TOZ sollten die Patienten klinisch und laborchemisch regelmäßig überwacht werden, dies ist insbesondere bereits durch die Notwendigkeit der Kontrolle der Methotrexattherapie bzw der monatlichen Vorstellung der Patienten zur Infusion gegeben. Wie bei anderen Biologika ist eine besondere Beobachtung hinsichtlich bakterieller Infektionen während der Behandlung dauerhaft erforderlich. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2011 ergab ein leicht erhöhtes Risiko für Infektionen für die Therapie mit 8mg/kg, die jedoch nicht höher lag als die beim Einsatz von TNF-Inhibitoren [21]. Zu beachten ist jedoch, dass TOZ zu einer raschen Reduktion bzw. Normalisierung des CRP führt. Dies muss im Einzelfall bei klinischem Verdacht auf eine Infektion beachtet werden, da das CRP als Indikator möglicherweise ausfällt. Mitbehandelnde Ärzte (insbesondere Haus- und Kinderärzte) sollten hierüber informiert werden.

Die Clearance von TOZ wird durch die gleichzeitige Anwendung von MTX, Glukokortikosteroiden und/oder NSAR nicht beeinflusst. TOZ kann jedoch die durch einen erhöhten IL-6 Spiegel bedingte gesteigerte Expression von CytochromP (CYP) abhängigen Enzymen wieder normalisieren und damit CYP abhängige Medikamentenspiegel beeinflussen. Betroffen sind CYP2A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP450 und beispielhaft die Medikamente Atorvastatin, Kalziumkanalantagonisten, Ciclosporin und Warfarin [15].

Die Evaluation der Krankheitsaktivität soll unter TOZ in gleicher Weise wie bei sonstigen sDMARD- und bDMARD-Therapien erfolgen. Eine klinische Besserung wird bei vielen Patienten bereits nach der ersten Infusion beobachtet (TAMARA). Innerhalb der ersten 3 Monate sollte es zu einem signifikanten Ansprechen kommen (z.B. DAS28 Reduktion um > 0,6), eine Remission oder niedrige Krankheitsaktivität (z.B. DAS28 $\leq 2,6$ / bzw. $\leq 3,2$) sollten spätestens nach 6 Monaten erreicht sein [4].

Bei Nicht-Erreichen dieser Ziele durch Therapie mit TOZ sollte eine Umstellung auf ein anderes Biologikum erfolgen. Über einen erforderlichen Sicherheitsabstand zur letzten Infusion mit TOZ liegen keine Daten vor.

6. Nebenwirkungen unter TOZ

Ein Cochrane Review [22] berichtete bereits 2010 über ein häufigeres Auftreten von unerwünschten Ereignissen unter TOZ (Adverse Events = AE) im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten (74 % versus 65 %). Kein signifikanter Unterschied fand sich bei schweren unerwarteten Ereignissen (SAE) oder Therapieabbrüchen durch unerwartete Ereignisse [22]. Kürzlich wurden Ergebnisse zur Langzeitsicherheit und Effektivität von TOZ bei einer Exposition von bis zu 4.6 Jahren publiziert [23]. Diese Daten basieren insbesondere auf den fünf randomisierten und kontrollierten Zulassungsstudien und ihren Langzeitverlängerungsstudien mit insgesamt 4211 RA Patienten und einem

Beobachtungszeitraum von 12293 Patientenjahren. Die Rate an schweren unerwünschten Ereignissen (SAE) war bei Kontrollpatienten und Patienten unter TOZ mit 14.4 bzw. 14.5/100 Patientenjahren vergleichbar und blieb im Zeitverlauf stabil. Auch die Sterblichkeitsraten waren für Plazebopatienten und TOZ Patienten (8mg/kg) vergleichbar. In einer Metaanalyse zu TNF Inhibitoren, Anakinra, Abatacept, Rituximab und TOZ wurden ähnliche Raten von SAE, schweren Infektionen, Lymphomen und Herzversagen nachgewiesen [24].

Schwere Infektionen wurden mit einer Inzidenz von 4.5/100 Patientenjahren (PY) beobachtet, dabei handelte es sich insbesondere um Pneumonien (0.7/100 PY) und Weichteilinfektionen (0.5/100 PY). Die Rate schwerer Infektionen blieb über eine längere Therapiedauer mit TOZ stabil und ist nach Registerdaten in etwa vergleichbar mit denen bei den TNF Inhibitoren [25]. Insgesamt wurden 9 Fälle mit schweren opportunistischen Infektionen (ohne Tuberkulose) beobachtet. Dabei handelte es sich um systemische Candida-Infektionen (n=2), eine Candida-Osteomyelitis (n=1), eine Pilzsinusitis (n=1), eine Infektion mit atypischen Mykobakterien (n=1) sowie jeweils ein Fall einer Pneumocystis jiroveci-Pneumonie, einer Kryptokokken-Pneumonie, einer Alcaligenes-Infektion sowie einer lokalisierten Coccidiomykose. Die 3 Patienten mit den Candida-Infektionen verstarben.

Sowohl Screening wie auch sonstige Maßnahmen (z.B. Schutztherapie) bei Patienten mit einer latenten Tuberkulose erfolgten gemäß dem jeweiligen lokalen Standard. Insgesamt neun Patienten entwickelten innerhalb der Studien eine Tuberkulose (0.1/100 PY), wobei acht dieser Fälle als de novo Infektionen beurteilt wurden und im Zeitraum von 39-202 Wochen nach Studienbeginn auftraten.

Im japanischen Post-Marketing-Studienprogramm zeigten sich eine Krankheitsdauer über 10 Jahre und ein Steinbrocker Index von 3-4 als Risikofaktoren für schwere Infektionen (9,1 schwere Infektionen/100 PY) [25,26]. Das Auftreten eines Herpes zoster wird unter TOZ mit einer Rate von 0,3 pro 100 Patientenjahre gegenüber 0,1 in den Kontrollgruppen ebenfalls häufiger beobachtet [25,27]. In Japan wurde über eine EBV-Reaktivierung mit fatalem Ausgang berichtet [28]. Es ist nochmals darauf hinzuweisen, dass der Effekt von Tocilizumab auf die Akutphase-Antwort die Diagnose einer Infektion erschweren kann.

In den klinischen Studien betrug die Inzidenz von Myokardinfarkten 0.25/100 PY und von Schlaganfällen 0.19/100 PY, beides war vergleichbar der Inzidenz in den Kontrollgruppen. Ein Anstieg über die Zeit war nicht zu verzeichnen.[25]

Malignome wurden insgesamt mit einer Inzidenz von 1.11/100 PY beobachtet und lagen damit im Bereich untersuchter Patientengruppen mit RA, die mit traditionellen DMARDs behandelt wurden (0,67-1,77/100PY).

Gastrointestinale Perforationen wurden mit einer Rate von 0.2 pro 100 Patientenjahren beobachtet, bei den meisten Patienten bestand eine Vorgeschichte einer Divertikulitis und/oder Gebrauch von NSAR und Glukokortikoiden [29].

Eine Überempfindlichkeit auf TOZ kann sich als Hautausschlag, Urtikaria, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen oder Diarrhöen manifestieren und auch einige Stunden nach dem Ende der Infusion auftreten [25]. Eine klinisch relevante Überempfindlichkeitsreaktion wurde bei einem von 100 Patienten berichtet [25]. Die Rate anaphylaktischer Reaktionen ist höher in der 4 mg/kg-Gruppe als in der 8 mg/kg-Gruppe, was durch die vermehrte Bildung von Anti-TOZ Antikörpern bei niedrigerer Dosis erklärt wird (S. Fachinformation Infusionsreaktionen). Überempfindlichkeitsreaktionen werden überwiegend zwischen der 2. und 5. Infusion beobachtet, können jedoch auch bei der ersten Infusion oder später auftreten, auch fatale Überempfindlichkeitsreaktionen wurden beobachtet [25]. Nach dem Auftreten einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion sollte auf eine erneute Gabe von TOZ verzichtet werden.

Ein erneuter Schub einer vorbestehenden multiplen Sklerose wurde ebenso wie eine Leukenzephalopathie unter TOZ beobachtet [8, 30]. Zwei kürzlich erschienene Publikationen berichten hingegen von einer signifikanten Besserung bei insgesamt 4 Fällen mit refraktärer Neuromyelitis optica unter TOZ [31] [32].

Ein Anstieg der Lebertransaminasen wurde in den kontrollierten Studien bei etwa einem Drittel der mit Tocilizumab behandelten Patienten festgestellt. Anstiege über den 3fachen oberen Normwert traten in etwa 6 % auf bei 8 mg/kg TOZ plus MTX, in 5 % bei 4 mg/kg TOZ plus MTX, in > 3,5 % bei MTX Monotherapie und in < 2 % bei TOZ-Monotherapie auf [25]. Bei 11 Leberbiopsien wurde überwiegend eine Steatosis hepatis nachgewiesen [33,34]. Neutropenien zwischen 500-1000 Neutrophilen / μ l (Grad III Neutropenie) treten bei 4 % der mit 8 mg/kg TOZ behandelten Patienten auf, Werte unter 500/ μ l werden bei 0.6 % beobachtet [35]. Eine sichere Korrelation von Infektionsereignissen mit einer Neutropenie wurde in den klinischen Studien nicht gesehen [25]. Eine Thrombozytopenie <100.000 pro Mikroliter wurde bei 1,7 % der Patienten beobachtet, die 8 mg/kg TOZ in klinischen Studien erhielten [25].

Das Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin steigen unter TOZ dosisabhängig signifikant an, ebenso das HDL Cholesterin in geringerem Maße. Die Cholesterinanstiege werden meist innerhalb der ersten 6-8 Wochen beobachtet. Welche praktische Bedeutung diese Dyslipidämie hat, ist bisher unklar. Die Indikation zur lipidsenkenden Therapie sollte daher unter Berücksichtigung relevanter kardiovaskulärer Risikoscores und des absoluten Risikos des Patienten individuell gestellt werden [15]. Eine Induktion und Exazerbation von interstitieller Lungenerkrankung wurde bei wenigen Patienten beschrieben [36].

Die Anwendung von TOZ in der Schwangerschaft ist aufgrund fehlender Erfahrung nicht zu empfehlen. Bei dennoch aufgetretenen Schwangerschaften, die in Registern dokumentiert wurden, wurden keine Schwangerschaftskomplikationen beobachtet [37]. In den RCTs mit TOZ und den anschließenden LTEs basierend auf 10.994 Patientenjahren wurden 33 Schwangerschaften analysiert, 7 endeten mit spontanen Aborten, 13 wurden therapeutisch beendet und in 11 Fällen kam es zu normalen Geburten [38], wobei ein Teil der Patienten gleichzeitig eine Therapie mit MTX erhalten hatten.

7. Indikationen für TOZ außerhalb der RA

Da Interleukin 6 auch in der Pathogenese von Riesenzellerteritiden und Polymyalgia rheumatica eine wichtige Rolle spielt [39], werden klinische Studien zu dieser Indikation zur Zeit in den USA und in Europa durchgeführt (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01791153?term=Tocilizumab+and+polymyalgia&rank=3>), die Ergebnisse sind ab Ende 2014 zu erwarten. Einzelfallberichte und Ergebnisse aus kleinen Fallserien lassen eine gute Wirksamkeit erwarten (39).

TOZ in der Therapie von Patienten mit Juveniler Idiopathischer Arthritis

Seit 2011 ist TOZ auch für die Behandlung von Patienten mit systemischer Juveniler Idiopathischer Arthritis (S-JIA) zugelassen. Die Zulassung basiert auf einer erfolgreichen randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie mit 112 untersuchten Patienten [40]. In der aktuellen S2-Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) [41] wird TOZ bei therapierefraktären Verläufen einer S-JIA empfohlen, wobei die Leitlinie noch vor der offiziellen Zulassung entstand. In der aktuellen Empfehlung des ACR [42] findet sich TOZ nicht. In Japan, wo die S-JIA eine wesentlich höhere Inzidenz und Prävalenz als in Europa hat, wurde TOZ nach einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie [43] bereits 2008 zur Behandlung der S-JIA und der polyartikulären Verlaufsform der JIA zugelassen. Aus Japan stammen daher auch die ersten publizierten Daten zu Langzeitverläufen von Patienten mit einer S-JIA unter Therapie mit TOZ [44]. Die Zulassung für TOZ zur Behandlung der polyartikulären JIA (pJIA) wurde vor kurzem erfolgreich abgeschlossen und ist derzeit noch nicht als Originalarbeit publiziert. Die Zulassung zur Behandlung polyartikulärer Verläufe der JIA erfolgte im August 2013. In der Phase III „withdrawal“ Zulassungsstudie (CHERISH) zeigte sich bei TOZ behandelten Patienten ein gegenüber der Placebogruppe signifikant vermindertes Rezidivrisiko. Patienten unter TOZ hatten signifikant bessere Ansprechraten bezüglich der ACR Pedi 30/70 und 90 Scores. TOZ kann nach Versagen oder bei Unverträglichkeit einer MTX-Therapie bei der seronegativen, der seropositiven polyartikulären JIA und bei der extended oligoartikulären JIA als Monotherapie oder in Kombination mit MTX eingesetzt werden [45].

Zulassung von Tocilizumab zur Therapie der aktiven S-JIA

Für Kinder mit aktiver S-JIA, welche auf eine vorausgegangene Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika und Kortikosteroiden unzureichend angesprochen haben ist TOZ ab dem Alter von 2 Jahren zugelassen. Kinder mit einem Körpergewicht (KG) unter 30 kg erhalten 12 mg/kg KG, Kinder ab 30 kg 8 mg/kg KG alle 14 Tage. [40,41].

1. Voraussetzungen für eine TOZ-Therapie bei Kindern

Bei der Behandlung der S-JIA sind ein MAS, Leukopenien, Thrombopenien und Leberfunktionsstörungen relative Kontraindikationen für die Therapie mit TOZ.

Insbesondere bei pädiatrischen Patienten ist auf einen Impfstatus gemäß den STIKO-Empfehlungen zu achten. Ebenso zeigten sich nach den Daten einer japanischen Studie gute Antikörperantworten auf die Influenzavakzine bei 27 Patienten mit S-JIA [19].

2. Ansprechen auf TOZ bei JIA

Zur Beurteilung des Therapieansprechens bei der S-JIA und der pJIA haben sich die pädiatrischen modifizierten Remissionskriterien der ACR bewährt (ACR Pedi Core)[46]. Diese beinhalten neben der Anzahl der aktiven Gelenke, der funktionseingeschränkten Gelenke, der ärztlichen- und elterlichen VAS bezgl. der Erkrankungsaktivität außerdem den Child-health assesment questionnaire (C-HAQ) und als Aktivitätsmarker die BKS bzw. das CRP. Zusätzlich zu den genannten Kriterien sollten bei Therapieansprechen der Patienten mit S-JIA keine Systemmanifestationen (d.h. kein Fieber, kein Exanthem, keine Serositis, keine Splenomegalie oder generalisierte Lymphknotenschwellung infolge JIA) mehr nachzuweisen sein.

Bei der Therapie der S-JIA zeigt TOZ eine deutliche antiinflammatorische therapeutische Potenz. In den Studien [40, 43,44] unterschieden sich die mit TOZ behandelten S-JIA Patienten signifikant bezüglich des Auftretens von Fieber, Exanthemen und des Verbrauchs an Steroiden. Neben relativ häufig auftretenden Leukopenien unter Therapie mit TOZ sind auch Fälle von Makrophagen-Aktivierungssyndromen beschrieben worden [46].

3. Nebenwirkungen beim Einsatz von TOZ im Kindesalter

In der randomisierten Phase III Studie zu TOZ bei der Behandlung der S-JIA [0] wurden als Nebenwirkungen vermehrt Infektionen beobachtet, in der doppelblinden und Extensions-Phase kombiniert 0,25 schwere Nebenwirkungen pro Patientenjahr mit 0,11 schweren Infektionen pro Patientenjahr. Neutropenien traten bei 19 Patienten und Leberenzym erhöhungen über das 2,5fache des oberen Normwerts bei 21 Patienten auf. Insgesamt 14 Patienten mussten die Studie vorzeitig beenden. In der TOZ-Gruppe wurden 4 „serious adverse events“ in 3 Patienten beobachtet. Insgesamt verstarben 6 der mit TOZ behandelten Patienten, drei unter Therapie mit TOZ (davon ein Patient an einem Verkehrsunfall) und drei Patienten an krankheitsbedingten Komplikationen (pulmonale Hypertonie, Makrophagenaktivierungssyndrom) 6-13 Monate nach Absetzen der Therapie. Dies deckt sich mit Beobachtungen der japanischen Studie [43] bei der ebenfalls eine Häufung von Infektionen, sowie Neutropenien und Leberenzym erhöhungen beobachtet wurden. Anaphylaktische Reaktionen und das Auftreten eines Makrophagen-Aktivierungssyndroms sind äußerst seltene, jedoch unter der Therapie mit TOZ mögliche schwere unerwünschte Nebenwirkungen. Aufgrund der bislang relativ kurzen Gesamtbeobachtungszeit innerhalb der pädiatrischen Patientenkohorte lassen sich keine Aussagen zum Risiko einer Entwicklung von Malignomen, oder zu Langzeitschäden an Organsystemen machen. Langzeitbeobachtungen zu UAWs bei der Behandlung der pJIA mit TOZ liegen naturgemäß noch keine vor. Während der Zulassungsstudie wurden keine UAW beobachtet, die aus der bisherigen Anwendung der Substanz bei Kindern nicht geläufig wären.

Zusammenfassung

Vier Jahre nach der Zulassung von TOZ, einem humanisierten monoklonalen Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor, für die Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) und 2 Jahre nach Zulassung für die systemische juvenile idiopathische Arthritis (S-JIA) in Deutschland konnte die Datenlage zum Einsatz des Medikaments deutlich erweitert werden. Das effektive Wirkungsprofil der Substanz hat sich auch bei längerer Anwendung bestätigt. Insbesondere in der Behandlung der S-JIA steht erstmalig eine zugelassene Substanz zur Verfügung, die eine effektive Behandlung der Arthritis und der autoinflammatorischen Komponente der Erkrankung ermöglicht.

Überraschende neue Nebenwirkungen haben sich seit dem Erscheinen der früheren Empfehlungen 2010 nicht gezeigt, das Sicherheitsprofil ist auch im Verlauf vergleichbar mit den TNF- γ -Inhibitoren. Wie bei anderen Biologika muss vor Therapiebeginn ein Tuberkulose und Hepatitis Screening erfolgen.

Neuere Studien haben eine gute Wirksamkeit für TOZ in der Monotherapie ohne MTX gezeigt, so dass TOZ im Bedarfsfall (z.B. bei MTX-Unverträglichkeit) als Monotherapie eingesetzt werden kann, da hierfür die Zulassung besteht. Allergische Reaktionen (selten Anaphylaxie) kommen bei einer geringeren Dosis als 8mg/kg Körpergewicht häufiger vor, die Standarddosis beträgt 8mg/kg KG (aber nur 800 mg maximal) alle 4 Wochen. Ein Ansprechen auf die Therapie ist nach 3 bis 6 Monaten zu erwarten. Für Kinder beträgt die Standarddosis bei einem Gewicht < 30 kg 12mg/kg, ansonsten ebenfalls 8 mg/kg, das Infusionsintervall beträgt 2 Wochen. Bisher ist die Therapie für Kinder ab 2 Jahre zugelassen.

Schlüsselwörter

Tocilizumab, Methotrexat, Rheumatoide Arthritis, Juvenile idiopathische Arthritis, Krankheitsaktivität, Kontraindikationen, unerwünschte Wirkungen.

Abstract

Four years after the approval of Tocilizumab (TOZ), a humanized anti-IL-6 receptor monoclonal antibody for treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) and 2 years after approval for systemic juvenile idiopathic arthritis (S-JIA) more data addressing efficacy and safety are now available. Longterm efficacy has been documented without the occurrence of unexpected adverse events. Similar to other biologic drugs a screening for tuberculosis and hepatitis infection has to be performed. The overall safety profile is comparable to TNF inhibitors. As newer studies have shown a comparable efficacy of TOZ in monotherapy (without concomitant methotrexate) and TOZ is licensed in this indication, TOZ can be used as biologic monotherapy when the use of MTX is contraindicated or considered inadequate. Allergic reactions (rarely anaphylactic) occur more frequently in doses below 8 mg/kg body weight. The standard dose is 8mg/kg body weight with a maximum of 800 mg. The effect on RA disease activity is to be expected after 3 to 6 months. For children with a body weight < 30 kg standard TOZ dose is 12 mg/kg, above 30 kg 8mg/kg. The interval between 2 infusions is only 2 weeks. So far Tocilizumad in S-JIA is approved from 2 years of age, approval for polyarticular JIA is applied for.

Key words

Tocilizumab, Methotrexate, rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, disease activity, contraindications, undesired side effects.

Referenzen

1. Albrecht K, Krüger K, Müller-Ladner U et al (2012) [Systematic literature research for S1 guidelines on sequential medical treatment of rheumatoid arthritis]. Z Rheumatol 71:604-618

2. Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K et al (2012) [German 2012 guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis. Adapted EULAR recommendations and updated treatment algorithm]. *Z Rheumatol* 71:592-603
3. Gause A, Rubbert-Roth A, Michels H et al (2010) [Recommendations of the German rheumatology society on the use of tocilizumab in rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol* 69:365-372
4. Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC et al (2013) Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis* 72:583-589
5. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW et al (2010) Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 69:631-637
6. Dougados M, Kissel K, Sheeran T et al (2013) Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 72:43-50
7. Weinblatt ME, Kremer J, Cush J et al (2013) Tocilizumab as monotherapy or in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: twenty-four-week results of an open-label, clinical practice study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:362-371
8. Gabay C, Emery P, van VR et al (2013) Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 9. Burmester GR, Feist E, Kellner H et al (2011) Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA). *Ann Rheum Dis* 70:755-759
10. Department of Health&HumanServices. Food&DrugAdministration. Briefing Document for the Arthritis Advisory Committee Meeting. Actemra®/ Tocilizumab BLA 125276. 2008; 3–7]. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4371b1-01-FDA.pdf>
11. Smolen JS, Avila JC, Aletaha D (2012) Tocilizumab inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis irrespective of its anti-inflammatory effects: disassociation of the link between inflammation and destruction. *Ann Rheum Dis* 71:687-693
12. Yazici Y, Curtis JR, Ince A et al (2012) Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis* 71:198-205
13. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL et al (2008) Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 58:2968-2980
14. Bykerk VP, Ostor AJ, Alvaro-Gracia J et al (2012) Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. *Ann Rheum Dis* 71:1950-1954
15. Bannwarth B, Richez C (2011) Clinical safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 10:123-131

16. Iwamoto M, Honma S, Asano Y et al (2011) Effective and safe administration of tocilizumab to a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis. *Rheumatol Int* 31:559-560
17. Bingham CO, Rizzo W, Klearman M et al (2012) Preliminary results from a controlled trial (VISARA) to evaluate the humoral immune response to vaccines in RA patients treated with tocilizumab (TCZ). *EULAR 2012* , 12-2382.
18. Mori S, Ueki Y, Hirakata N et al (2012) Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 71:2006-2010
19. Shinoki T, Hara R, Kaneko U et al (2012) Safety and response to influenza vaccine in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis receiving tocilizumab. *Mod Rheumatol* 22:871-876
20. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel AC et al. (2013) A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and Efficacy of Tocilizumab s.c. versus Tocilizumab i.v., in combination with traditional DMARDs in patients with moderate to severe RA. *ACR 2012* 2545.
21. Campbell L, Chen C, Bhagat SS et al (2011) Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 50:552-562
22. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA (2010) Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*CD008331
23. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS et al (2013) Longterm Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cumulative Analysis of Up to 4.6 Years of Exposure. *J Rheumatol* 40:768-780
24. Singh JA, Wells GA, Christensen R et al (2011) Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*CD008794
25. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A et al (2011) Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther* 13:R141
26. Lang VR, Englbrecht M, Rech J et al (2012) Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* 51:852-857
27. Rubbert-Roth A (2012) Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 51 Suppl 5:v38-v47
28. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N et al (2004) Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 50:1761-1769
29. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A et al (2008) Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 371:987-997
30. Kobayashi K, Okamoto Y, Inoue H et al (2009) Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Intern Med* 48:1307-1309

31. Kieseier BC, Stuve O, Dehmel T et al (2013) Disease amelioration with tocilizumab in a treatment-resistant patient with neuromyelitis optica: implication for cellular immune responses. *JAMA Neurol* 70:390-393
32. Ayzenberg I, Kleiter I, Schroder A et al (2013) Interleukin 6 receptor blockade in patients with neuromyelitis optica nonresponsive to anti-CD20 therapy. *JAMA Neurol* 70:394-397
33. Mahamid M, Mader R, Safadi R (2011) Hepatotoxicity of tocilizumab and anakinra in rheumatoid arthritis: management decisions. *Clin Pharmacol* 3:39-43
34. Jones G (2010) The AMBITION trial: tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 6:189-195
35. Nakamura I, Omata Y, Naito M et al (2009) Blockade of interleukin 6 signaling induces marked neutropenia in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 36:459-460
36. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S et al (2011) Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases--a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 50:2297-2305
37. Ishikawa H, Kojima T, Kanamono T et al (2013) Pregnancy in women with rheumatoid arthritis receiving biologic agents - results from 7 years of surveillance of clinical practice in Japanese TBC registry for the patients with rheumatoid arthritis using biologics. *Ann Rheum Dis* 70 (Suppl 3), 256.
38. Rubbert-Roth A, Goupille P, Moosavi S et al (2010) First experiences with pregnancies in RA patients receiving tocilizumab therapy. *Arthritis Rheum* 62 (10S:161) Abstract Nr. 384.
39. Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E et al (2012) Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:1720-1729
40. De Benedetti F., Brunner HI, Ruperto N et al (20-12-2012) Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 367:2385-2395
41. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, et al (2012) Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol* 142(2):176-193
42. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG et al (2011) 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63(4):465-482
43. Yokota S, Imagawa T, Mori M et al (2008) Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 371:998-1006
44. Yokota S, Imagawa T, Mori M et al (2013) Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan. *Ann Rheum Dis* 72(4):627-628
45. Brunner H.I., Ruperto N, Zuber Z, et al (2012) Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis: Data From a Phase 3 Trial. *Arthritis Rheum* 64(10S:682), Abstract Nr. 1597.

46. Wallace CA, Giannini EH, Huang B et al (2011) American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63:929-936
47. Kessler EA, Vora SS, Verbsky JW (2012) Risk of significant cytopenias after treatment with tocilizumab in systemic juvenile arthritis patients with a history of macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J* 10:30

Tabelle 1: Kontraindikationen (KI) gegen TOZ

Absolute KI	Relative KI
Akute Infektion	Chronische nicht aktive Hepatitis
Anamnestisch Divertikulitis	Dialysepflichtige Niereninsuffizienz
	Divertikulose
Stattgehabte Infusionsreaktion	Schwerer Diabetes mellitus