

## 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. Es werden meist 162 mg einmal pro Woche mittels Fertigspritze (FS) subkutan verabreicht. Bei Laborabweichungen (s. unten) kann die Dosis auf 1 FS alle zwei Wochen reduziert werden. Die Therapie kann auch als Infusion (1 Stunde) mit 8 mg/kg KG alle 28 Tage erfolgen. Tocilizumab kann in Kombination mit Methotrexat oder als sog. 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 sollte 4 Wochen vor Beginn der Tocilizumab-Therapie begonnen 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 fließt die Bestimmung der Sicherheitslaborparameter zur Überwachung einer immunsuppressiven oder immunmodulierenden Behandlung bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen nicht in die Berechnung des arztpraxispezifischen Fallwertes für den Wirtschaftlichkeitsbonus ein, wenn bei der KV-Abrechnung die Ausnahmeziffer 32023 angegeben wird.

**Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Medikament. 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: chronische Virusinfektionen (HIV, aktive oder persistierende Hepatitis B und C) sowie bekannte opportunistische Infektionen (z. B. aktive Mykobakterien). Auch bei Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko (z. B. Diabetes mellitus) sowie Tumorerkrankungen in der Anamnese sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung. Bei Patienten mit **intestinalen Ulcera oder Divertikulitis in der Anamnese** sollte die Behandlung nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko erfolgen (Fälle von Divertikel-Perforation als Komplikation einer Divertikulitis, vor allem bei gleichzeitiger Therapie mit Glukokortikoiden). 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 Respirations-traktes	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:** 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) laborchemische 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 evtl. gleichzeitig verabreichten MTX und/oder Dosisreduktion von Tocilizumab (s.c. Gabe alle 2 Wochen, i.v. 4 mg/kg).

Granulozytopenie: absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten 0,5 bis 1/nl: Therapieunterbrechung, bei Neutrophilen >1/nl Wiederbeginn mit 162 mg s.c. alle 2 Wochen bzw. i.v. 4 mg/kg. Bei Neutrophilen <0,5 Absetzen von Tocilizumab.

Thrombozytopenie: Bei Thrombozyten <50 x 10<sup>3</sup>/µl Absetzen von Tocilizumab. Bei Thrombozyten von 50 - 100 x 10<sup>3</sup>/µl: Therapieunterbrechung. Bei Thrombozyten >100 x 10<sup>3</sup>/µl: Wiederbeginn mit 162 mg s.c. alle 2 Wochen bzw. i.v. 4 mg/kg.

**Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten:** Interaktionen mit MTX (10 bis 25 mg wöchentlich) sowie mit nichtsteroidalen Antirheumatika und Glukokortikoiden wurden nicht beobachtet. Unter IL-6-Antagonisten ist eine Normalisierung der durch IL-6 supprimierten hepatischen CYP450-Synthese möglich. 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.

**Perioperatives Vorgehen:** Es ist bisher nicht ausreichend untersucht, inwieweit eine IL-6-blockierende Therapie das Risiko bei größeren operativen Eingriffen beeinflusst. Es wird daher empfohlen, die Gabe von Tocilizumab zwei Halbwertszeiten (ca. drei Wochen) vor dem Eingriff zu unterbrechen und nach Abschluss der Wundheilung wiederaufzunehmen.

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