# Empfehlung Anti-IL-6-Rezeptor Basistherapie: Tocilizumab (Actemra®), Sarilumab (Kevzara®), Siltuximab (Sylvant®)

**VORBEMERKUNG:**
Patienten mit chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen, die einer Basistherapie bedürfen, sollten mindestens einmal pro Jahr durch einen Facharzt für Rheumatologie konsiliarisch gesehen werden.
Die Indikation zur Auswahl des Basistherapeutikums und Änderungen desselben bedürfen einer fachärztlichen Konsultation.

Patienten, die mit Actemra® oder Kevzara® behandelt werden, sollten via Facharzt Rheumatologie ins SCQM eingeschlossen werden.

**KONTROLLUNTERSUCHUNGEN:**

**Anamnese/Klinik:**

- Infektionen, Tumoren, Hautläsionen, Tbc Exposition
- Allergische Reaktion
- SCQM Jahreskontrolle vor Therapiebeginn, Zwischenkontrollen 3 und 6 Monate nach Therapiebeginn, anschliessend Jahreskontrollen (mit Röntgen Hände und Füsse 1 und 2 Jahre nach Therapie)

**Labor/Röntgen:**

| **Zeitpunkt** / **Untersuchung** | **Vor Therapie** | **1. – 4. Monat** | **4. – 6. Monat** | **Ab 7. Monat** |
|---|---|---|---|---|
| Blutbild | + | Monatlich | 2-monatlich | Alle 3 Monate |
| BSR | + | | + | Alle 3 Monate |
| CRP | + | unter anti-IL-6R Therapie nicht aussagekräftig | | |
| AST, ALT | + | Monatlich | 2-monatlich | Alle 3 Monate |
| Cholesterin (HDL, LDL), Triglyceride | + | Nach 3 Monaten | | Alle 6 – 12 Monate |
| HBV, HCV, HIV-Serologie | + | | | |
| Mantoux-Test oder IGRA (siehe unten) | + | | | |
| Thorax-Röntgen | + | | | |


© Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie (www.rheuma-net.ch)

## NEBENWIRKUNGEN UND VERHALTEN:

| Nebenwirkung | Dosisreduktion | Unterbruch | Abbruch |
|---|---|---|---|
| Infusionsreaktionen * | | + | (+) |
| Arterielle Hypertonie | + | | |
| Infekt ** | | + | (+) |
| Neutropenie<br>Thrombopenie | | <1 x $10^9$/l<br>< 100 x $10^3$/ul | <0.5x$10^9$/l<br>< 50 x $10^3$/ul |
| Hypercholesterinämie *** | (+) | | |
| Exanthem, Pruritus, Urtikaria | + | (+) | (+) |
| Persistierend erhöhte Transaminasen | >1 – 3 x obere Norm | >3 – 5x obere Norm | >5x oder anhaltend >3x obere Norm |

* Symptome die auf eine akute Infusionsreaktion hinweisen sind Kopfschmerzen, Benommenheit, Nausea, Flush, Urtikaria, Husten, Pruritus, Stridor. Bei schweren Infusionsreaktionen Abbruch der Therapie.

** Die Inzidenz klinisch bedeutsamer Infektionen war in den Studien mit Actemra® und Kevzara® höher als in der Placebogruppe.Bei Infektionen sollte Actemra® je nach Schweregrad pausiert oder abgesetzt werden.

*** Bei Hyperlipidämie Behandlung gemäss Richtlinien der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose der Schweiz. Gesellschaft für Kardiologie (www.agla.ch).

## INDIKATION und Dosierung:

**Actemra®**

1. RA: Mittelschwere bis schwere aktive RA nach Versagen einer Behandlung mit konventionellen Basistherapeutika. Einsatz als Monotherapie oder kombiniert mit konventionellen Basistherapeutika. **i.v.** alle 4 Wo. 8 mg/kg (max. 800 mg) **oder s.c.** 1×/Wo. 162 mg, als Monotherapie oder mit DMARD (inkl. Methotrexat).
2. **Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)** 2–18 J.: ≥30 kg: **i.v.** alle 4 Wo. 8 mg/kg, <30 kg: alle 4 Wo. 8 mg/kg, evtl. nach 8 Wo. auf 10 mg/kg erhöhen, **oder s.c.** ≥30 kg: alle 2 Wo. 162 mg, <30 kg: alle 3 Wo. 162 mg.
3. **Systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA)** 2-18 J.: **i.v:** ≥30 kg: alle 2 Wo. 8 mg/kg, <30 kg: alle 2 Wo. 12 mg/kg **oder s.c.** ≥30 kg: 1×/Wo. 162 mg, 10–30 kg: alle 2 Wo. 162 mg, in Kombination mit Kortikosteroiden und DMARD (inkl. Methotrexat) bei ungenügendem Ansprechen auf NSAR und Steroide
4. **Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS): nur i.v.**, >2 J.: ≥30 kg: 8 mg/kg (max. 800 mg), <30 kg: 12 mg/kg.; evtl. im Abstand von min. 8 h bis 3×
5. **Riesenzellarteriitis** in Kombination mit einer ausschleichenden Kortikoidtherapie bei Patienten, die bei Therapieeinleitung mit Actemra® nicht mehr als 60 mg/Tag Prednison oder Äquivalent benötigen: **nur s.c.** alle 2 Wo. 162 mg, evtl. auf 1×Wo. 162 mg erhöhen; rezidivierende: 1×/Wo. 162 mg. Ist noch nicht auf der Spezialitätenliste, braucht Kostengutsprache der Krankenkasse.

**Kevzara®:**
Mittelschwere bis schwere aktive RA nach Versagen einer Behandlung mit konventionellen Basistherapeutika.
Einsatz als Monotherapie oder kombiniert mit konventionellen Basistherapeutika.
Kevzara® subkutan: 200 mg s.c. alle 2 Wochen, eventuell Dosisreduktion auf 150 mg s.c. alle 2 Wochen

**Sylvant®:**
Morbus Castleman: Sylvant 11mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen iv. Wir empfehlen wegen der Seltenheit (orphan disease) die Behandlung an einem rheumatologisch-immunologischen Zentrum.

## KONTRAINDIKATIONEN:

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung
- Patienten mit aktiven, schweren Infektionen
- Gleichzeitige Therapie mit TNF-Hemmer
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Relative Kontraindikation bei Patienten mit Leberinsuffizienz
- Keine Behandlung bei:
  - Transaminasen >5x obere Norm
  - Neutropenie <0.5x$10^9$/l
  - Thrombopenie <50x103/ul

## VORSICHTSMASSNAHMEN:

- Eine erhöhte Inzidenz von Tuberkulose wurde in den klinischen Studien nicht festgestellt, jedoch wurden mehrheitlich Patienten mit negativem Tbc Screening eingeschlossen. Die Sicherheit von Actemra® und Kevzara® bei latenter Tbc ist deshalb unklar. Es wird deshalb ein Tbc Screening empfohlen.
- Bei positivem Mantoux test >5mm bzw pos. IGRA und/oder radiologisch Tbc-Residuen oder Kontakt mit offener Tbc: INH-Prophylaxe (300 mg/d) in Kombination mit Vitamin B6, während 9 Monaten. Beginn der Prophylaxe mindestens 1 Monat vor TNF-Hemmer (Cave: ein negativer Mantouxtest unter Immunosuppressiva schliesst einen St.n.Tbc nicht aus).
- Bei Impfungen unter Actemra® und Kevzara® kann der Impfschutz reduziert sein. Unter Actemra® und Kevzara® sollten keine Lebendvakzine eingesetzt werden.
- Unter anti-IL-6R-Behandlung sind seltene Fälle von perforierender Divertikulitis aufgetreten. Es ist bei Patienten mit St.n. Diverticulitis oder Darmperforation besondere Vorsicht geboten.

## INTERAKTIONEN:

Die Pharmakokinetik von Actemra® wird durch die gleichzeitige Verabreichung von Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Steroiden, nicht-steroidale Antirheumatika und Analgetika (Paracetamol, Tramadol, Codein) nicht beeinflusst. Es liegen derzeit keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Daten über die gleichzeitige Anwendung von Actemra® und TNF-Hemmern vor, sodass diese Kombination vermieden werden sollte.

## WIRKUNGSMECHANISMUS

Actemra® und Kevzara® sind humanisierte monoklonale Antikörper gegen den Rezeptor von Interleukin 6 (IL-6R). Actemra® bindet sowohl die lösliche wie die membrangebundene Form des IL-6R und hemmt die Signalübertragung des Rezeptors, womit die Wirkung von IL-6 blockiert wird. IL-6 ist an der Entstehung von Entzündungsprozessen beteiligt. IL-6 bewirkt die Produktion von Akutphaseproteinen in der Leber (CRP etc), fördert die Ig-Sekretion von B-Zellen und ist involviert in der Aktivierung von T-Lymphozyten.

## DAUER DER BEHANDLUNG:

Bei Patienten in anhaltender kompletter Remission der entzündlich-rheumatischen Erkrankung über längere Zeit kann eine Dosisreduktion (bzw. eine Verlängerung der Applikationsintervalle) des Biologikums in Betracht gezogen werden.

## SCREENING FÜR LATENTE TBC:

Anstelle des Mantoux-Tests kann ein IGRA (IFN-gamma release assay) verwendet werden (z.B. quantiFERON TB Gold oder T-SPOT TB). Diese weisen eine höhere Sensitivität und Spezifität auf bei nicht-immunsupprimierten Patienten, und gemäss kleineren Studien auch bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen unter Basistherapie. Insbesondere werden diese Tests durch eine BCG Impfung nicht beeinflusst.

## PRÄPARAT UND PREIS

Actemra® Durchstechflaschen 80mg, 200mg, 400mg
Actemra® Fertigspritzen 162mg
Kevzara® Fertigspritzen und Pen à 150 mg und 200 mg
Preise (Spezialitätenliste): http://www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx