

■ Bundesministerium für Gesundheit  
und Soziale Sicherung

[1321 A] **Bekanntmachung  
des Bundesausschusses  
der Ärzte und Krankenkassen  
über eine Änderung der Anlage 4 der Richtlinien  
über die Verordnung von Arzneimitteln  
in der vertragsärztlichen Versorgung  
(Arzneimittel-Richtlinien)**

Vom 24. März 2003

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 24. März 2003 beschlossen, die Anlage 4 der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien/AMR) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), die zuletzt am 11. August 2003 (BAnz. S. 19 919) geändert worden sind, wie folgt zu ändern bzw. zu ergänzen:

Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittelrichtlinien

**Celecoxib**

(z. B. Celebrex®)

**Indikation**

Celecoxib ist in Deutschland in den Wirkstärken 100 mg und 200 mg für die Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen) oder chronischer Polyarthritiden (rheumatoide Arthritis) zugelassen. Die Einnahme erfolgt — unabhängig von der Indikation — ein- bis zweimal täglich.

**Wirkungen**

Das NSAR Celecoxib ist ein selektiver COX-2-Hemmer. Diese Substanzgruppe hemmt nur eine Isoform des für die Prostaglandinsynthese wesentlichen Enzyms Cyclooxygenase. COX-2 ist nach gegenwärtigem Kenntnisstand verantwortlich für die Synthese der Prostaglandine, die Entzündung, Schmerz und Fieber vermitteln. Die durch die COX-1-Isoform vermittelten Prostaglandine werden dagegen — anders als bei nicht selektiven NSAR — durch Celecoxib nicht gehemmt. Somit wird auch deren protektive Wirkung auf die Magenschleimhaut nicht beeinträchtigt. Ebenso zeigt Celecoxib keine Beeinflussung der COX-1-abhängigen Thrombozytenfunktion.

**Wirksamkeit**

Zur Anwendung bei aktivierter Arthrose liegen Studien mit Tagesdosierungen von 80—400 mg Celecoxib versus 1000 mg Naproxen/Tag oder 150 mg Diclofenac/Tag und Placebo bei Patienten mit Knie- und Hüftgelenksarthrose vor, die eine Verbesserung einzelner Parameter gegenüber Placebo und Gleichwertigkeit gegenüber den konventionellen NSAR ergaben. Als günstige Dosierung erwies sich 200 mg Celecoxib/Tag.

Weitere publizierte Studien vergleichen die analgetische und antientzündliche Wirksamkeit von Celecoxib bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wiederum mit 1000 mg Naproxen/Tag bzw. mit 150 mg Diclofenac/Tag. Während der 12- bzw. 24-wöchigen Beobachtungszeit ergab sich jeweils eine vergleichbare Wirksamkeit für die Substanzen, aber auch unter den eingesetzten Celecoxib-Dosierungen von 200, 400 und 800 mg. Die zugelassene tägl. Höchstdosis bei der rheumatoiden Arthritis beträgt 400 mg. Die maximale Plasmakonzentration wird nach zwei bis drei Stunden erreicht, ein steady-state-Spiegel stellt sich nach fünf Tagen ein (HWZ 11,2 Std.). Eine Symptomlinderung ist nach den Studien nach 24 bis 28 Stunden zu erwarten. Soweit eine akute Schmerzexazerbation zur Therapieeinleitung führt, sollte dies beachtet werden.

**Risiken — ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

In der im Jahr 2000 publizierten CLASS-Studie wurden 8059 Patienten, von denen 4573 den sechsmonatigen Therapiezeitraum abschlossen, mit der Dosis von 800 mg Celecoxib täglich (doppelte

empfohlene Tageshöchstdosis) oder 150 mg Diclofenac oder 2400 mg Ibuprofen über sechs Monate behandelt. Die Rate der Ulkuskomplikationen (definiert als Blutung, Perforation und Obstruktion) lag nach der Publikation unter Celecoxib bei 0,76%, unter Diclofenac und Ibuprofen bei 1,45%, standardisiert auf ein Jahr (statistisch nicht signifikanter Unterschied,  $p = 0,09$ ). Subgruppenanalysen ergaben für Patienten, die ASS als kardiovaskuläre Prophylaxe ( $< 325$  mg/Tag) einnahmen, keine Differenz (2,01% versus 2,12%), während für Patienten, die kein ASS einnahmen, eine Rate von Ulkuskomplikationen von 0,44% unter Celecoxib versus 1,27% unter Ibuprofen bzw. Diclofenac (statistisch signifikant,  $p = 0,04$ ) gesehen wurde.

Allerdings wurde die publizierte Auswertung dieser Studie kontrovers diskutiert. Der Vergleich der Publikation mit den der FDA vorliegenden Original-Studienprotokollen (es waren 2 Studien konzipiert) zeige, dass das Protokoll nachträglich geändert wurde. Dies betrifft die Zielsetzungen, die primären Outcomes, die statistische Analyse, die Studiendauer und die Schlussfolgerungen (siehe z. B. Diskussion im British Medical Journal und Cochrane-Library Update November 2002). In der publizierten Auswertung wurden nur die 6 Monatsdaten berücksichtigt. Die Reanalyse der Daten nach dem primär geplanten Protokoll habe für die 12 Monatsdaten dagegen keinen Vorteil mehr für Celecoxib ergeben, da fast alle Ulcuskomplikationen in den zweiten 6 Monaten der Studie in der Celecoxib-Gruppe aufgetreten waren. Die FDA hat bei einer Überarbeitung der US-Gebrauchsinformation im Juni 2002 auch nach der Auswertung der CLASS-Studie die Standardwarnungen bzgl. NSAR-typischer Nebenwirkungen für Celecoxib beibehalten. Die europäische Arzneimittelbehörde EMEA hat bei der Sitzung des wissenschaftlichen Komitees am 23.—25. Juli 2002 ein EU-weites Review zur Arzneimittelsicherheit aller Coxibe incl. Celecoxib zur Klärung der Frequenz von gastrointestinalen und kardiovaskulären Nebenwirkungen eingeleitet.

Publizierte Langzeitstudien, die eine Aussage über das Auftreten von schweren Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt möglich machen würden, liegen bisher nicht vor.

Der eventuelle Vorteil von Celecoxib ist auch nicht untersucht für den Vergleich mit niedrigeren Dosierungen von nichtselektiven NSAR (in den Studien: Diclofenac 150 mg/Tag, Ibuprofen 2400 mg/Tag, Naproxen 1000 mg/Tag).

Gastroskopiesterudien zeigen eine Reduzierung von Schleimhautläsionen, wobei allerdings abgewartet werden muss, ob die Reduzierung der endoskopischen Ulkusrate unter Celecoxib mit einem klinischen Vorteil verbunden ist, da deren Korrelation mit Symptomen und schwerwiegenden Komplikationen unklar ist.

Eine publizierte Differenzierung nach Hoch- und Niedrigrisikopatienten ergibt, dass 500 Patienten der Niedrigrisiko-Gruppe ein Jahr mit Mehrkosten von 400 000 US \$ auf COX-2-Hemmer umgestellt werden müssen, um 1 schwerwiegende Ulkuskomplikation zu vermeiden. Bei Hochrisikopatienten (älter als 75 Jahre mit Ulkus- und Blutungsanamnese) beträgt dieses Verhältnis noch 1:40.

Diese Beurteilung wird durch ein aktuelles Health Technology Assessment der kanadischen CCOHTA bestätigt. Es kommt zu dem Ergebnis, dass die teuren COX-2-Hemmer nur für bestimmte Patientengruppen (hohes Risiko für gastrointestinale Erkrankungen und bei Celecoxib bei einem Alter über 81 Jahre) kosteneffektiv sind.

Wie andere NSAR ist Celecoxib kontraindiziert bei floridem peptischem Ulkus oder gastrointestinaler Blutung. Weitere Gegenanzeigen sind u. a. gebärfähige Frauen (es sei denn, es wird eine sichere Methode zur Schwangerschaftsverhütung eingesetzt), Schwangerschaft, Stillzeit, entzündliche Darmerkrankungen, höhergradige Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Sulfonamidüberempfindlichkeit sowie Asthma, akute Rhinitis, Nasenschleimhautpolypen, angioneurotisches Ödem, Urtikaria oder sonstige allergische Erkrankungen, die nach Anwendung von ASS oder NSAR beobachtet

wurden. Mögliche Wechselwirkungen müssen u. a. bei gleichzeitiger Therapie mit Warfarin, Cyclosporin, Tacrolimus, Antihypertensiva (besonders ACE-Hemmer) und Diuretika beachtet werden.

Unerwünschte Wirkungen sind unter Celecoxib global nicht geringer als unter NSAR. Unter Celecoxib wurden u. a. vermehrt periphere Ödeme bzw. Flüssigkeitsretention, arterielle Hypertonie, abdominale Beschwerden wie Schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie und Flatulenz, außerdem Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit, Hautausschläge und Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes und der oberen Atemwege gesehen (bei mindestens jedem 100. Behandelten). Bei individuellen Risikokonstellationen (Alter, Multimorbidität, gastrointestinale Blutungen in der Anamnese), zusätzlicher Selbstmedikation mit NSAR, der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen oder einer Komedikation mit Kortison kann auch unter dem ggf. indizierten Einsatz von Celecoxib ein erhöhtes Risiko schwerwiegender gastrointestinaler Nebenwirkungen vorliegen.

#### **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

— Nach den Erfahrungen mit — anfangs mit großen Erwartungen verbundenen — Einführungen anderer neuer NSAR muss abgewartet werden, ob sich die klinische Wirksamkeit und das bezüglich schwerwiegender gastrointestinaler Komplikationen günstigere Nebenwirkungsprofil von Celecoxib in der klinischen Praxis und in der Langzeitbeobachtung bestätigen lassen. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat am 31. Mai 2002 konstatiert, dass das Sicherheitsprofil der COX-2-Inhibitoren erheblich geringer sei als angenommen. Bei Patienten mit einer Indikation zur ASS-Langzeitgabe sei ein Vorteil der Behandlung mit COX-2-Inhibitoren gegenüber nicht selektiven NSAR nicht zu erkennen.

— Die Tagestherapiekosten für Celecoxib liegen um ein Mehrfaches über denen nicht selektiver NSAR, wobei bei Anwendung in Risikokonstellationen gegebenenfalls die Zusatzkosten für eine Ulkus-Prophylaxe mit Omeprazol oder Misoprostol bei nicht selektiver NSAR-Therapie beim Vergleich berücksichtigt werden müssen.

— Eine routinemäßige Verordnung von COX-2-Hemmern bei Indikation für ein NSAR ist unwirtschaftlich. Die Risikoabwägung für schwerwiegende gastrointestinale Komplikationen ist für den eventuellen Einsatz entscheidend, da ein Vorteil bezüglich der Schmerzlinderung für Celecoxib nicht besteht. Bei Verträglichkeit bisheriger NSAR-Therapie besteht keine Veranlassung zur Umstellung. Bei Neuverordnung ohne Vorliegen einer Risikokonstellation, insbesondere bei bedarfsweiser, niedrig bzw. mittelhoch dosierter oder kurz dauernder Verordnung und bei kardiovaskulären Erkrankungen sollten nicht selektive NSAR bevorzugt werden.

— Die routinemäßige Verordnung einer Begleittherapie mit Protonenpumpenhemmern, H<sub>2</sub>-Antagonisten oder Misoprostol ist bei Celecoxib ebenso wenig erforderlich wie bei anderen NSAR. Eine Verbesserung des gastrointestinalen Nebenwirkungsprofils von Celecoxib durch diese Begleittherapie ist durch Studien nicht belegt.

#### **Kosten**

Vergleich mit verordnungsstarken Arzneimitteln mit vergleichbarer

Indikation:

Substanz, Wirkstärke,

Packungsgröße

Tagestherapiekosten

Diclofenac 3×50 mg,

100 Tabl.

0,30 e bis

0,42 e\*)

Ibuprofen 3×800 mg,

100 Tabl.

0,76 e bis

0,90 e

Rofecoxib\*\*)
12,5/25 mg, 90 Tabl.
1,76 e

Celecoxib, 100 Tabl.
— Osteoarthrose
1x täglich
(1x200 mg)
1,49 e

— Osteoarthrose
2x täglich
(2x100 mg)
1,60 e

— rheumatoide
Arthritis
(2x100 mg
bis
2x200 mg)
1,60 e bis
2,97 e

Diclofenac
Ibuprofen

Rofecobix
Celecoxib

Celecoxib

0,00 0,50 1,00 1,50 2,00 2,50 3,00

\*) Festbetragsgrenze

Stand 1. Oktober 2002

Köln, den 24. März 2003

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

Der Vorsitzende

J u n g