

Arzneimittel-Richtlinien

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 11. Dezember 2000 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), zuletzt geändert am 3. August 1998 (BAnz. S. 14 491), Anlage 4 zuletzt geändert am 16. Oktober 2000 (BAnz. S. ...) wie folgt zu ändern bzw. zu ergänzen:

Therapiehinweis gemäß Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien

Celecoxib

(z. B. Celebrex®)

☒ Indikation

Celecoxib wurde am 18.05.2000 in Deutschland als hochselektiver COX-2-Hemmer für die Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen) oder chronischer Polyarthritits (rheumatoide Arthritis) im dezentralen EU-Verfahren zugelassen. Es wurde in den Wirkstärken 100 mg und 200 mg als Hartkapsel eingeführt, die Einnahme erfolgt - abhängig von der Indikation - 1 bis 2 mal täglich.

☒ Wirkungen

Celecoxib gehört zur neuen Gruppe der hochselektiv wirkenden COX-2-Hemmer. Diese hemmen 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 nichtselektiven 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. Die COX-2-Isoenzyme wurden erst vor knapp 10 Jahren identifiziert. Ihre physiologischen Wirkungen über den Entzündungsprozess hinaus sind derzeit Gegenstand präklinischer und erster klinischer Studien. Diskutiert wird z. B., ob ein antiangiogenetischer Effekt der COX-2 Hemmer auch ulcerogen wirken könnte, diese Hypothese wurde durch klinische Daten bisher nicht gestützt“.

☒ Wirksamkeit

Viele Studien zur vergleichenden klinischen Wirksamkeit von Celecoxib sind bisher - soweit überhaupt - als Abstracts veröffentlicht.

Zur Anwendung bei aktivierter Arthrose liegt eine Studie mit 3 Dosierungen von Celecoxib versus 1000 mg Naproxen/Tag und Placebo bei 1004 Patienten mit Kniegelenksarthrose vor, die eine

Verbesserung einzelner Parameter gegenüber Placebo ergab. Als günstigste Dosierung erwies sich 200 mg Celecoxib/Tag.

Zwei weitere publizierte Studien verglichen die analgetische und antientzündliche Wirksamkeit bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wiederum mit 1000 mg Naproxen/Tag bzw. mit 150 mg Diclofenac/ Tag. Während der 12 bzw. 24wöchigen Beobachtungszeit ergab sich jeweils eine vergleichbare Wirksamkeit.

Zum Einsatz bei familiärer Polyposis (als ergänzende Maßnahme zur konventionellen Therapie) in der Prävention des kolorektalen Karzinoms liegen Abstracts und eine publizierte Studie vor, die eine signifikante Reduzierung der Anzahl von Polypen unter 400 mg Celecoxib zeigte. Ob diese Reduzierung jedoch mit einem klinischen Vorteil für die Patienten verbunden ist, muss noch geklärt werden. Die Notwendigkeit chirurgischer Maßnahmen und endoskopischer Überwachung würde durch die evtl. Gabe von Celecoxib nicht eingeschränkt. Anders als in den USA liegt bisher in Deutschland keine Zulassung für diese Indikation vor.

Die maximale Plasmakonzentration wird nach 3 Stunden erreicht, ein steady-state-Spiegel stellt sich nach 5 Tagen ein (HWZ 11,2 Std.). Eine Symptomlinderung ist nach den Studien nach 24-48 Stunden zu erwarten. Soweit eine akute Schmerzexazerbation zur Therapieeinleitung führt, sollte dies beachtet werden.

Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Gepoolte Daten aus überwiegend nicht publizierten Studien (2-24 Wochen) und einer ebenfalls nicht publizierten offenen Beobachtung über 1-2 Jahre ergaben eine jährliche Inzidenz von Ulcuskomplifikationen von 0,2 % unter Celecoxib gegenüber 1,68 % unter nicht selektiven NSAR (2 bzw. 9 Ereignisse, standardisiert auf 1 Jahr). Aufgrund methodischer Probleme wie der großen Heterogenität zwischen den Studien und Imbalancen zwischen den Therapiegruppen können diese Ergebnisse jedoch nur als Hinweis auf eine mögliche Überlegenheit von Celecoxib gegenüber nicht selektiven NSAR herangezogen werden, auch nach Einschätzung der Autoren ist Vorsicht bei der Interpretation und Generalisation dieser Analyse geboten.

In einer Studie wurden 8059 Patienten, von denen 4573 den 6monatigen Therapiezeitraum abschlossen, mit der Dosis von 800 mg Celecoxib täglich (doppelte empfohlene Tageshöchstdosis) oder 150 mg Diclofenac oder 2400 mg Ibuprofen über 6 Monate behandelt. Die Rate der Ulcus-Komplikationen (definiert als Blutung, Perforation und Obstruktion) lag unter Celecoxib bei 0,76 %, unter Diclofenac und Ibuprofen bei 1,45 %, standardisiert auf 1 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 Ulcus-Komplikationen von 0,44 % unter Celecoxib versus 1,27 % unter Ibuprofen bzw. Diclofenac (statistisch signifikant, $p = 0,04$) gesehen wurde.

Publizierte Studien mit einer Behandlungsdauer von über 6 Monaten, die eine Aussage über das Auftreten von schweren Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt möglich machen würden, liegen bisher nicht vor. Der evtl. Vorteil von Celecoxib ist 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). Gastroskopiestudien zeigen zudem eine Reduzierung von Schleimhautläsionen, wobei allerdings abgewartet werden muss, ob die Reduzierung der endoskopischen Ulcusrate 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 eine schwerwiegende Ulcuskompliation zu vermeiden. Bei Hochrisikopatienten (älter als 75 Jahre mit Ulcus- oder Blutungsanamnese) beträgt dieses Verhältnis noch 1: 40.

Wie andere NSAR ist Celecoxib kontraindiziert bei floridem peptischem Ulcus oder gastrointestinaler Blutung. Weitere Gegenanzeigen sind u. a. gebärfähige Frauen (es sei denn, es wird eine sichere Methode zur Schwangerschaftsverhütung eingesetzt, wobei orale Kontrazeptiva wegen nicht ausgeschlossener Wechselwirkungen nicht empfohlen werden), 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 (bes. 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, abdominale Beschwerden wie Schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie und Flatulenz, außerdem Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit, Hautausschläge und Entzündungen des Nasen-Rachenraumes 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 Antikoagulantien oder einer Komedikation mit Kortison kann auch unter Celecoxib ein erhöhtes Risiko schwerwiegender gastrointestinaler Nebenwirkungen vorliegen.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Nach den Erfahrungen mit - anfangs mit großen Erwartungen verbundenen - Einführungen anderer neuer Arzneimittel in diesem Indikationsgebiet muss abgewartet werden, ob sich die klinische Wirksamkeit und das bzgl. schwerwiegender gastrointestinaler Komplikationen günstigere Nebenwirkungsprofil von Celecoxib in der klinischen Praxis und in der Langzeitbeobachtung bestätigen lassen.

Die Tagestherapiekosten für Celecoxib liegen um ein Mehrfaches über denen nichtselektiver NSAR, wobei bei Anwendung in Risikokonstellationen ggf. die Zusatzkosten für eine Ulcus-Prophylaxe mit Omeprazol oder Misoprostol bei nichtselektiver NSAR-Therapie berücksichtigt werden müssen. Die Risikoabwägung für schwerwiegende gastrointestinale Komplikationen ist für den evtl. 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 kurzdauernder Verordnung sollten nichtselektive NSAR bevorzugt werden. Generell sollte beachtet werden, dass auch die Therapie mit Celecoxib mit einer gegenüber Placebo erhöhten Rate unspezifischer gastrointestinaler Nebenwirkungen (diese waren auch häufigste Ursache für Therapieabbrüche in Studien) einhergeht.

Bei Verordnung von Celecoxib ist keine therapiebedingte Notwendigkeit einer Prophylaxe oder Therapie der NSAR-Gastropathie zu erwarten. Bei Umsetzen von NSAR auf Celecoxib muss eine

Begleittherapie mit Protonenpumpenhemmern, H₂-Antagonisten oder Misoprostol ggf. beendet werden.

Es besteht keine hinreichende klinisch-wissenschaftliche Grundlage für eine Verordnung in nicht zugelassenen Einsatzgebieten wie Prophylaxe des Colonkarzinoms (zur familiären adenomatösen Polyposis: s. o.) und Morbus Alzheimer.

Kosten

Vergleich mit verordnungsstarken Arzneimitteln mit vergleichbarer Indikation:

Substanz, Wirkstärke, Packungsgröße	Tagestherapie-kosten	
Diclofenac, 3x50 mg, 100 Tabl.	0,59 DM bis 0,86 DM	Diclofenac
Ibuprofen, 3x800mg, 100 Tabl.	1,69 DM bis 2,13 DM	Ibuprofen
Rofecoxib* 12,5/25mg, 90 Tabl.	3,39 DM	Rofecoxib
Celecoxib - Osteoarthritis 1 x täglich	(1x200mg) 2,91 DM	Celecoxib
- Osteoarthritis 2 x täglich	(2x100mg) 3,12 DM	Celecoxib
- rheumatoide Arthritis	(2x100 bis 2x200mg) 3,12 DM bis 5,82 DM	Celecoxib

* zugelassen zur Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (Arthrosen)

Stand 27. November 2000

Köln, den 11. Dezember 2000

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

Der Vorsitzende