

Jahrgang 18

Nummer 9/1996

Meloxicam (B. Staub).....	33
Ein neues Antirheumatikum, das in verschiedenen Modellen die Zyklooxygenase vom Typ 2 (COX-2) selektiv hemmt. Dank dieser selektiven Wirkung sollte es weniger gastrointestinale Probleme als andere Antirheumatika hervorrufen. Die bisher vorliegenden Studien haben dies aber nur teilweise bestätigt.	
Das Infomed-Angebot im World Wide Web (E. Gysling)	35

Synopsis

Meloxicam

B. Staub

Meloxicam (Mobicox®) ist ein neues Antirheumatikum der Oxicam-Klasse, das zur Behandlung der chronischen Polyarthritiden und von Arthrosen empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Meloxicam ist wie Piroxicam (z.B. Felden®) und Tenoxicam (Tilcotil®) ein Oxicam-Antirheumatikum. Die nicht-steroidalen Entzündungshemmer führen zu einer Verminderung der Prostaglandinsynthese, indem sie das Enzym *Zyklooxygenase* hemmen.

Man unterscheidet heute zwei Formen dieses Enzyms. Die Zyklooxygenase vom Typ 1 (*COX-1*) kommt physiologischerweise in den meisten Geweben vor; sie ist unter anderem in der Magenmukosa für die Synthese von protektiven Prostaglandinen verantwortlich. Akute oder chronische Entzündungsprozesse induzieren die Aktivität der Zyklooxygenase vom Typ 2 (*COX-2*).¹ Nicht alle Antirheumatika hemmen die beiden Isoformen der Zyklooxygenase gleichermassen. Da die Hemmung von COX-1 wahrscheinlich für die gastrointestinalen und renalen Nebenwirkungen dieser Medikamentengruppe hauptverantwortlich ist, ergeben sich so Unterschiede zwischen den verschiedenen Medikamenten. In verschiedenen Versuchen *in vitro* war die Hemmwirkung von Meloxicam gegenüber COX-2 deutlich stärker als gegenüber COX-1.²

Pharmakokinetik

Einzelne oder wiederholte orale Dosen von 7,5 mg bis 30 mg Meloxicam werden gut resorbiert und haben eine

Bioverfügbarkeit von rund 90%. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme hatte bei gesunden Versuchspersonen keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik. Die erzielten Wirkstoffkonzentrationen sind dosisabhängig, maximale Plasmaspiegel werden nach ungefähr 5 bis 6 Stunden erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit von Meloxicam beträgt rund 20 Stunden (die Halbwertszeit von Piroxicam ist wesentlich länger, durchschnittlich 50 Stunden). Meloxicam wird in der Leber praktisch vollständig zu mindestens vier inaktiven Hauptmetaboliten abgebaut, die zu gleichen Anteilen im Urin und im Stuhl ausgeschieden werden.³

Klinische Studien

Bisher wurden im Rahmen von klinischen Studien mehr als 4000 Personen mit Meloxicam behandelt. Es handelte sich meistens um Personen mit chronischer Polyarthritiden oder mit Arthrosen.

Chronische Polyarthritiden

Im Vergleich mit *Placebo* war Meloxicam in einer drei Wochen dauernden Doppelblindstudie bei 468 Personen mit chronischer Polyarthritiden die überlegene Behandlung; in der Gesamtbeurteilung waren dabei Tagesdosen von 15 mg signifikant wirksamer als solche von 7,5 mg.⁴

Auch in einer anderen Studie, in der die gleichen Tagesdosen während drei Wochen bei 423 Personen mit chronischer Polyarthritiden verglichen wurden, war die höhere Dosis nach einzelnen Kriterien (morgendliche Gelenksteifigkeit, Greifkraft) besser wirksam.⁵

In einer wesentlich längeren, sechs Monate dauernden Doppelblindstudie erhielten 199 Personen mit chronischer Polyarthritiden einmal täglich 7,5 mg Meloxicam, während 180 Personen mit 750 mg *Naproxen* (Proxen® u.a.) pro Tag behandelt wurden. Die Wirksamkeit der beiden Medikamente wurde einerseits anhand einer visuellen Analogskala beurteilt, andererseits anhand der Greifkraft der Hände, der Gelenkschwellung und der Ge-

lenkschmerzen, der Morgensteifigkeit und der Fähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen. 24% der mit Meloxicam Behandelten beendeten die Studie wegen ungenügender Wirksamkeit vorzeitig, signifikant mehr als bei den mit Naproxen Behandelten (14%). Fast alle Vergleichswerte wurden von Naproxen etwas günstiger als von Meloxicam beeinflusst, doch waren die Unterschiede überwiegend nicht-signifikant.⁶

In einer offenen Studie erwies sich Meloxicam ferner in einer Tagesdosis von 15 mg als gut wirksames Medikament bei Polyarthritiden. Zwei Drittel der insgesamt 356 Behandelten verblieben 18 Monate in dieser Studie.⁷

Arthrosen

In einer drei Wochen dauernden Vergleichsstudie bei 411 Personen mit Gonarthrose waren 7,5 oder 15 mg/Tag wirksamer als *Placebo*, wobei auch hier die höhere Dosis etwas bessere Resultate ergab.⁴

255 Personen mit symptomatischer Coxarthrose erhielten während sechs Wochen entweder 15 mg Meloxicam oder 20 mg *Piroxicam* pro Tag. Die Wirksamkeit der Therapie wurde anhand einer visuellen Analogskala und einer klinischen Skala beurteilt. Es fand sich kein signifikanter Unterschied der Wirksamkeit der beiden Oxicame.⁸

Zur Behandlung von Hüft- oder Kniegelenksarthrosen wurde während einer Studiendauer von sechs Monaten Meloxicam mit *Diclofenac* (z.B. *Voltaren*[®]) verglichen. 169 Personen erhielten einmal täglich 7,5 mg Meloxicam, 167 Personen erhielten ebenfalls einmal täglich 100 mg *Diclofenac* in einer Retardform. Beide Substanzen wurden in der Gesamtbeurteilung als gleich gut wirksam erachtet, obschon *Diclofenac* Schmerzen bei Bewegung besser beeinflusste.⁹

Vergleiche mit *Ibuprofen* (*Brufen*[®] u.a.) sind bisher nicht veröffentlicht worden.

Meloxicam kann auch intramuskulär injiziert werden; es liegen mehrere entsprechende Studien vor. Die injizierbare Form ist aber vorläufig in der Schweiz nicht erhältlich.

Unerwünschte Wirkungen

Unter einer Tagesdosis von 7,5 mg *Meloxicam* lassen sich *gastrointestinale Nebenwirkungen* wie Übelkeit, Dyspepsie, Bauchschmerzen oder Durchfall bei ungefähr 20 bis 30% der Behandelten beobachten. Nach der Statistik der Herstellerfirma hat diese Dosis bisher sehr selten Ulzera, Blutungen oder Perforationen im Magen-Darm-Bereich verursacht (bei rund 0,1% der Behandelten).¹⁰ Im Vergleich mit *Naproxen* (750 mg/Tag) war die Dosis von 7,5 mg/Tag signifikant seltener mit Magen-Darm-Beschwerden assoziiert.⁶ Dagegen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zu *Diclofenac* (100 mg/Tag).⁹

Die Nebenwirkungsrate von 15 mg *Meloxicam* ist deutlich höher als diejenige von 7,5 mg.¹¹ In der oben erwähnten Studie bei Coxarthrose-Kranken verursachten Tagesdosen von 15 mg *Meloxicam* gleich häufig Nebenwirkungen wie solche von 20 mg *Piroxicam*.⁸

Meloxicam verursacht ausserdem gelegentlich *Hautreaktionen* (Exantheme, Urtikaria, selten Photosensibilisierung), Stomatitis, Kopfschmerzen, Schwindel, Ödeme, Blutdruckanstieg, Flush, hämatologische Veränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) sowie einen Anstieg der Leberenzyme. Störungen der Nierenfunktion sind selten; Einzelfälle von Asthmaanfällen wurden beobachtet.

Interaktionen

Obwohl kaum dokumentiert, ist anzunehmen, dass *Meloxicam* zu ähnlichen Interaktionen wie andere Oxicame Anlass geben kann. Insbesondere soll es wegen erhöhter Gefahr von gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht mit anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern kombiniert werden. Eventuell mit Gefahren verbunden ist auch die gleichzeitige Verabreichung mit Antikoagulantien (Blutungsgefahr), Lithium (Anstieg der Lithiumspiegel) und *Methotrexat* (hämatologische Toxizität).

Dosierung/Verabreichung/Kosten

Meloxicam (*Mobicox*[®]) ist in Form von Tabletten zu 7,5 mg erhältlich und in der Schweiz kassenzulässig. Das Medikament kann in einer einzigen täglichen Dosis von 7,5 oder 15 mg eingenommen werden. *Mobicox*[®]-Tabletten sollen nach Empfehlung der Herstellerfirma mit Wasser oder einer anderen Flüssigkeit während einer Mahlzeit geschluckt werden.

Da die Auswirkungen einer reduzierten Aktivität von COX-2 während einer Schwangerschaft ungenügend beschrieben sind, sollte *Meloxicam* schwangeren Frauen nicht verordnet werden. Auch während der Stillzeit sollte *Meloxicam* vermieden werden, da die Substanz in die Muttermilch übertritt.

Eine Behandlung mit der niedrigen *Meloxicam*-Tagesdosis (7,5 mg) kostet pro Monat rund 48 Franken. Da die Dosisäquivalenz nicht eindeutig etabliert ist, muss ein Kostenvergleich mit Vorbehalt betrachtet werden. Wahrscheinlich ähnlich wirksame Dosen anderer Antirheumatika (*Diclofenac*-Retardpräparate zu 100 mg, 10 mg *Piroxicam*) kosten zwischen 20 und 50 Franken pro Monat.

Kommentar

Dass Meloxicam ein wirksames Antirheumatikum ist, kann nicht bezweifelt werden. Ob dagegen die in vitro nachgewiesene COX-2-Selektivität auch tatsächlich von einer klinisch bedeutsamen Reduktion gastrointestinaler Nebenwirkungen begleitet wird, ist viel schwieriger zu beurteilen. Dazu sind einige kritische Punkte festzuhalten:

Die bisher publizierten Studien lassen klar erkennen, dass auch Meloxicam bei rund 20% der Behandelten Magen-Darm-Beschwerden hervorruft. Im Vergleich mit Piroxicam (20 mg) war Meloxicam (15 mg) ähnlich gut wirksam und ähnlich gut verträglich, kostet aber doppelt so viel. Das neue Medikament ist bisher offenbar nicht mit Ibuprofen – dem nach bisherigem Wissen am besten verträglichen Antirheumatikum – verglichen worden. Wie andere Oxicame

verursacht Meloxicam wahrscheinlich etwas häufiger Hautreaktionen als andere Entzündungshemmer.

Bevor wir Meloxicam einen Platz unter den bevorzugten Medikamenten zuerkennen, müssen also noch einige Fragen geklärt werden.

Literatur

- 1 Richardson C, Emery P. Drug Saf 1996; 15: 249-60
- 2 Engelhardt G. Br J Rheumatol 1996; 35 (Suppl 1): 4-12
- 3 Türck D et al. Br J Rheumatol 1996; 35 (Suppl 1): 13-6
- 4 Noble S, Balfour JA. Drugs 1996; 51: 424-30
- 5 Reginster JY et al. Br J Rheumatol 1996; 35 (Suppl 1): 17-21
- 6 Wojtulewski JA et al. Br J Rheumatol 1996; 35 (Suppl 1): 22-8
- 7 Huskisson EC et al. Br J Rheumatol 1996; 35 (Suppl 1): 29-34
- 8 Linden B et al. Br J Rheumatol 1996; 35 (Suppl 1): 35-8
- 9 Hosie J et al. Br J Rheumatol 1996; 35 (Suppl 1): 39-43
- 10 Distel M et al. Br J Rheumatol 1996; 35 (Suppl 1): 68-77
- 11 Barner A. Scand J Rheumatol 1996; 25 (Suppl 102): 29-37

Internet

Das Infomed-Angebot im World Wide Web

E. Gysling

Seit bald zwei Jahren ist pharma-kritik nicht nur als gedruckte Zeitschrift, sondern auch in elektronischer Form im Internet verfügbar. Unter der Bezeichnung «INFO-MED ONLINE» offerieren wir neben pharma-kritik eine *Palette von Dienstleistungen*, die sich in erster Linie an den Bedürfnissen der medizinischen Berufe in der Schweiz orientiert. Wir sind stolz darauf, damit ein für die Schweiz einzigartiges und zudem vollständig unabhängiges Informationspaket anbieten zu können. Die Benutzerstatistik zeigt uns zudem, dass unser (teilweise in englischer Sprache verfasstes) Angebot weltweit genutzt wird. Die folgende Übersicht ist besonders für pharma-kritik-Leserinnen und -Leser gedacht, die sich überlegen, ob sich ein Internet-Anschluss lohne. An unserer Adresse

<http://www.infomed.org>

finden Sie unter anderem die folgenden Informationen:

pharma-kritik-Texte

Im Internet können Sie den *vollständigen Text* aller pharma-kritik-Nummern seit Anfang des Jahrgangs 17 lesen. Bis auf weiteres ist dieses Angebot noch allgemein zugänglich. Es ist jedoch vorauszusehen, dass wir zukünftig den Internet-Zugang zu den Volltexten unseren regulären Abonentinnen und Abonnenten reservieren müssen. Diese werden sich mittels individuellem Passwort Zutritt zum Textbereich verschaffen können. Grundsätzlich wird es dann auch möglich sein, nur noch die elektronische Version von pharma-kritik zu abonnieren. Wir werden Sie

wieder informieren, wenn diese Änderung vorgenommen wird.

infomed-screen

Auch unsere neue Zeitschrift infomed-screen findet sich im Internet, allerdings nur mit Textbeispielen. Eine Titelübersicht vermittelt den Überblick zu den Texten der aktuellen Ausgaben.

Schon heute kann infomed-screen *in elektronischer Form abonniert* werden; die Zustellung erfolgt aber (mindestens vorläufig) nicht via World Wide Web, sondern mit elektronischer Post (e-mail).

Hotlist

In der Infomed-Hotlist haben wir eine grosse Zahl von Internet-Adressen, nach Rubriken geordnet, zusammengetragen. Das Spektrum medizinischer Adressen («Sites») im Internet ist so gross und vielfältig, dass es Mühe macht, sich darin zurechtzufinden. Listen mit ausgewählten, überprüften Adressen, wie wir sie hier anbieten, sind deshalb sehr nützliche Hilfsmittel für vielbeschäftigte Leute.

Die Hotlist ist *nach folgenden Themen* geordnet: Links zu weiteren Medizinseiten (z.B. zur Verbindung der Schweizer Ärzte FMH oder zur Weltgesundheitsorganisation) – Medizinische Datenbanken und Bibliotheken – Medizinische Fakultäten an Hochschulen – Medizinische Fachzeitschriften (eine Liste, die immer länger, immer reichhaltiger wird) – Medizin und Computer (Ratschläge, Software usw.) – Fachbuchhandlungen – Gesundheitssites für die Allgemeinheit.

Wir bemühen uns, die Adressen aktuell zu halten und nur solche hinzuzufügen, die wirklich etwas bieten. Wer sich für Einzelheiten interessiert, sollte die Hotlist selbst durchsehen. Sie eignet sich gut für einen «medizinischen Einstieg» ins Internet.

Medline & andere Datenbanken

Unter den grossen medizinischen Datenbanken kommt Medline, der von der *amerikanischen National Library of Medicine* veröffentlichten Datenbank, dominante Bedeutung zu. Noch vor wenigen Jahren war diese Datenbank für Fachleute, die nur gelegentlich davon Gebrauch machen wollten, prohibitiv teuer. Heute kann sie via Internet sehr kostengünstig oder sogar gratis verwendet werden. Seit kurzem ist es möglich, direkt auf unserer «Suchseite» eine *Medline-Suche zu starten*, die dann in das PUBMED-System der National Library of Medicine und damit kostenlos zu den Informationen aus einem erweiterten Medline-Angebot führt. (Ausführlichere Informationen zu PUBMED finden Sie im Internet Corner der Februar-Nummer von infomed-screen.)

Auf einer speziellen Seite haben wir aber auch die wichtigsten Adressen und Abonnementsbedingungen anderer Medline-Anbieter zusammengestellt. Sie finden dort und in unserer Hotlist ausserdem die Adressen von Anbietern weiterer Datenbanken wie EMBASE u.a.

Infomed Drug Guide

Um die vielen Arbeitsstunden, die wir in das pharma-kritik-Buch «100 wichtige Medikamente» gesteckt haben, einem weiteren Publikum nutzbar zu machen, haben wir das Buch in die englische Sprache übersetzt. Diese Texte, die auf der 1994 erschienenen Fassung des Buches beruhen, sind seit einigen Monaten auf dem Internet gratis erhältlich. Wenn Sie die Adresse

<http://www.infomed.org/100drugs/>

anwählen, so gelangen Sie direkt auf die Titelseite des Buches. Unser Medikamentenbuch wird zur Zeit neu bearbeitet; diese Arbeit sollte gegen Ende 1997 abgeschlossen sein, so dass dann eine aktuellere Version gedruckt werden kann. Es ist vorläufig noch unbestimmt, ob das neue Buch in der einen oder anderen Form auch via World Wide Web verfügbar gemacht werden kann.

Auskünfte & Diskussion

Selbstverständlich kann auch *info-pharma*, das mit pharma-kritik verbundene Arzneimittel-Informationszentrum, via INFOMED ONLINE angesprochen werden. Sie können hier unmittelbar eine Anfrage eingeben und uns via e-mail zustellen. In der Regel werden Anfragen, die uns auf diese Weise zukommen, vergleichsweise rascher beantwortet als diejenigen, die wir über die konventionellen PTT-Wege erhalten.

Neu bieten wir zudem ein *Diskussionsforum* an, in welchem Fragen zu Arzneimitteln oder zum «medizinischen Internet» ähnlich wie in einer sogenannten Newsgroup öffentlich diskutiert werden können. Dieses Forum eignet sich besonders gut für Themen, die nicht von info-pharma beantwortet werden können oder sollen, sondern möglichst von verschiedenen Gesichtspunkten aus beurteilt werden sollen.

Weitere Dienstleistungen & Angebote

Seit Dezember 1996 präsentiert INFOMED ONLINE einen regelmässig wechselnden «*Site der Woche*», d.h. jeweils eine Internet-Adresse, die uns wegen ihres Informationsgehaltes oder wegen ihrer guten Gestaltung besonders aufgefallen ist. Das Internet ist ein unwahrscheinlich dynamisches Gebilde. Täglich kommen neue Adressen hinzu; einige davon sind für uns nützlich. Andererseits verschwinden einzelne Angebote nach kurzer Zeit schon wieder – die Adresse, die wir für den ersten «*Site der Woche*» ausgewählt hatten, ein Artikel aus «*Science*», ist leider nur noch gegen Bezahlung erhältlich.

Über unsere Internet-Adresse können Sie uns ferner *Mitteilungen* zu Ihrem pharma-kritik-Abonnement machen, infomed-screen abonnieren, sich für einen «*Information Retrieval*»-Kurs einschreiben, kurz: Sie können sich das ganze Infomed-Angebot online nutzbar machen.

Mit dem Vorbehalt, der im Abschnitt «*pharma-kritik*» erwähnt ist, stehen Ihnen diese Dienstleistungen *kostenlos* zur Verfügung. Sie benötigen keine spezielle Mitgliedschaft. Wenn Sie über einen Internet-Anschluss verfügen,

entstehen Ihnen neben Ihren regulären Abonnementgebühren bei INFOMED ONLINE keine zusätzlichen Kosten. Sie müssen nicht mit versteckten Gebühren rechnen.

Es gibt in der Schweiz (wie auch im deutschsprachigen Ausland) keine anderen Internet-Publisher, die ein solches Angebot offerieren. Wir halten es für sehr wesentlich, dass das Internet nicht einfach kommerzialisiert wird. Bisher haben aber in der Schweiz weder Standesorganisationen noch Behörden oder Fakultäten ein vergleichbares Angebot entwickelt. Unsererseits sind wir natürlich auf Ihre Solidarität angewiesen, damit wir dieses Angebot verbessern und weiterhin aktuell halten können.

Korrigenda

Cotrimoxazol und Alternativen

pharma-kritik 1995; 17 (Nummer 21): 81-4

Auf der untersten Zeile der Tabelle 2 (Seite 83) wird das Amoxicillin-Präparat der Firma Grünenthal irrtümlicherweise mit Supracombin[®] bezeichnet. Der richtige Name lautet: *Supramox*[®].

Medikamentöse Therapie der erektilen Dysfunktion

pharma-kritik 1996; 18 (Nummer 8): 32

Im Abschnitt «*Intraurethrale Applikation von Alprostadil*» ist die Häufigkeit von Penisschmerzen falsch zitiert: Es klagten nicht 10% *der Behandelten* über Schmerzen, sondern 33%. Penisschmerzen traten nach rund 10% *der Behandlungen auf*.

Wir bitten Sie höflich um Korrektur.

Diese Nummer wurde am 12. Februar 1997 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Thomas Kappeler, Beat Staub
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 94.- (Studierende Fr. 47.-),
Zweijahresabonnement Fr. 158.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org
Unsere Adresse im INTERNET: <http://www.infomed.org>
© 1997 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.