

## Indicatie

Kortdurende symptomatische behandeling van exacerbaties van artrose

Langdurige symptomatische behandeling van reumatoïde artritis

Langdurige behandeling van spondylitis ankylopoetica.(1,2)

Deze laatste indicatie wordt hier niet besproken.

## Standpunt Ephor en samenvatting

**Meloxicam** wordt door Ephor niet geadviseerd als mogelijke behandeling van artrose en reumatoïde artritis (RA), omdat er geen aparte studies bij ouderen zijn naar de effectiviteit. Er is een zwak effect in de algemene populatie, maar wel een gunstiger bijwerkingenprofiel.(3)

In verband met mogelijke gastro-intestinale complicaties is bij ouderen altijd een maagbeschermer geïndiceerd.

NSAID's dienen bij kwetsbare ouderen met grote terughoudendheid te worden toegepast. Kwetsbare ouderen zijn extra gevoelig voor de bijwerkingen van NSAID's: gastro-intestinale bloedingen en cardiovasculaire complicaties.

**Dosering:** er is geen dosisaanpassing op grond van leeftijd nodig. Geadviseerd wordt om NSAID's zo kort mogelijk en in zo laag mogelijke dosering voor te schrijven. Aanvangsdosering 7,5 mg 1x/dag. Bij onvoldoende effect tijdelijk verhogen tot 15 mg 1x/dag; titreer weer omlaag naar 7,5 mg zodra de patiënt klinisch stabiel is.

**Gebruiksgemak:** doseringsfrequentie 1x per dag 7,5 of 15 mg. De tabletten mogen worden fijngemalen.

**Stoppen van de medicatie:** meloxicam moet zo snel als mogelijk worden gestopt. Meloxicam kan ineens worden gestopt of de dosis kan gedurende 2-4 weken worden gehalveerd en dan gestopt.(4) Gebruik meloxicam niet langdurig (>3 maanden) voor pijnverlichting bij artrose zonder dat paracetamol in adequate dosering geprobeerd is.(5)

**Ervaring:** het aantal in RCTs bestudeerde oude patiënten naar de effectiviteit van meloxicam is met >3000 zeer groot. Er zijn echter geen aparte analyses bij ouderen gedaan.(6-9)

### Effectiviteit:

Er zijn geen aparte data van ouderen uit klinische studies met meloxicam beschikbaar. Er zijn wel RCTs uitgevoerd waarbij ouderen >65 en ≥75 jaar zijn geïncludeerd. Uit deze studies blijkt dat de effectiviteit van meloxicam in de algemene populatie minder goed was dan diclofenac en vergelijkbaar met piroxicam.(6-9)

### Bijwerkingen:

Oudere patiënten en personen met een eerder doorgemaakte gastro-intestinale bloeding zijn gevoeliger voor gastro-intestinale bijwerkingen, zoals ulcera, bloedingen en

dyspepsie. Gevorderde leeftijd en de duur van het gebruik gaven een hoger risico op een GI-bijwerking. Een maagbeschermer vermindert het risico op een GI-bijwerking.(10) Verschillende studies tonen dat meloxicam een minder groot risico geeft op ernstige GI-bijwerkingen in vergelijking met diclofenac, naproxen en piroxicam.(6,9,11,12) In andere studies zijn de bijwerkingen vergelijkbaar met piroxicam en celecoxib.(8,13) De incidentie van cerebrovasculaire incidenten en veneuze trombose is bij meloxicam verhoogd bij ouderen >80 jaar. Mannen die meloxicam gebruiken hebben een groter risico op cardio- en cerebrovasculaire incidenten en veneuze trombose dan vrouwen.(14)

In een andere studie gaf meloxicam een significant verhoogd risico (OR 1.66, BI 1.26-2.19) op veneuze trombose in de leeftijdscategorie van 60-69 jaar.(15)

**Interactiepotentieel:** meloxicam heeft een zeer groot interactiepotentieel met >20 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

**Farmacokinetiek:** de eliminatiehalfwaardetijd van meloxicam (20 uur) is bij ouderen licht verlengd. Dosisaanpassing is niet noodzakelijk. (16)

Bij ouderen >65 jaar is de plasmaconcentratie 26% hoger dan bij patiënten ≤65 jaar (1,65± 0,59 g/ml, n = 29; vs 1,31± 0,70 g/ml, n = 108; p=0.0185). Dit is waarschijnlijk niet klinisch relevant.(17)

Er waren geen verschillen in farmacokinetische parameters bij oudere mannen (>65 jaar) in vergelijking met jongere volwassen mannen (≤55 jaar). Voor oudere vrouwen (>65 jaar) werd een 50% hogere plasmaconcentratie gevonden in vergelijking met volwassen vrouwen (≤55 jaar). Dat gaf geen verschil in bijwerkingen.(18)

## Uitgebreide tekst

### Dosis

#### Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Er is geen dosisaanpassing nodig op grond van leeftijd. In verband met grotere gevoeligheid voor bijwerkingen wordt aangeraden om bij ouderen zo kort mogelijk en in zo laag mogelijke dosering voor te schrijven. Begindosering bij ouderen 7,5 mg per dag, bij onvoldoende effect verhogen tot 15 mg per dag. Titreer weer omlaag naar 7,5 mg zodra de patiënt klinisch stabiel is.

#### Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 25 ml/min) mag een maximale dagdosis van 7,5 mg niet overschreden worden (verminderde eiwitbinding en groter distributievolume, met hogere concentraties vrij meloxicam).(2)

De veiligheid en verdraagbaarheid van 15 mg meloxicam werd gedurende 28 dagen onderzocht in patiënten met reumatische artritis in combinatie met milde nierinsufficiëntie (n=25; gemiddelde leeftijd 70 jaar; spreiding 43-78 jaar). De renale klaring (creatine klaring en N-acetyl-beta-glucosaminidase/creatinine ratio's) gemeten op dag 14, 28 en 4-7 dagen na beëindiging van de meloxicam behandeling, was niet significant verschillend met de baseline waardes. Er was geen aanwijzing voor meloxicam accumulatie en meloxicam werd goed verdragen. Er waren geen bijwerkingen met betrekking tot het urinestelsel en er was geen toename in serum ureum of kalium. Geconcludeerd wordt dat 15 mg meloxicam een bestaande nierinsufficiëntie niet verder verslechtert.(19)

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Er is geen relevante invloed van leverinsufficiëntie op de farmacokinetische parameters van meloxicam.(18) Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig, Voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is meloxicam gecontraïndiceerd.(1)

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening:**

Oraal: 1x per dag.

*Toedieningsvormen:* Tabletten: 7,5 en 15 mg. De tabletten mogen fijngemalen worden.

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

## **Stoppen van de medicatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Meloxicam moet zo snel als mogelijk worden gestopt. Meloxicam kan ineens worden gestopt of de dosis kan 2-4 weken worden gehalveerd en dan gestopt.(4)

Gebruik meloxicam niet langdurig (> 3 maanden) voor pijnverlichting bij artrose zonder dat paracetamol in adequate dosering geprobeerd is.(5)

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

In totaal zijn met >3000 ouderen >65 jaar, waaronder >600 ouderen van >74 jaar bestudeerd in RCT's.(6-9)

### **Praktijkervaring**

#### **Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2017)**

65-74 jaar: 5.935 mannen en 11.078 vrouwen.

≥75 jaar: 3404 mannen en 8.621 vrouwen.

Meloxicam is sinds 2005 in de handel.(1)

## **Effectiviteit**

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?**

#### *Actief gecontroleerde studies*

In een grote internationale prospectieve RCT werd de effectiviteit van 7,5 mg meloxicam (n=4635; 50% vrouw; gemiddelde leeftijd 62 ±13 jaar; n=1844 ≥65 jaar) gedurende 28 dagen vergeleken met 100 mg diclofenac (n=4688; 51% vrouw; gemiddelde leeftijd 62 ±13 jaar; n=1930 ≥65 jaar) in patiënten met artrose. Pijn tijdens bewegen en in rust werd gemeten op de visual analogue scale (VAS 0-100). Aan het eind van de studie was pijn tijdens het bewegen voor beide behandelingsgroepen afgenomen, voor meloxicam - 30,3 punten en voor diclofenac -32,6 punten. Pijn in rust was ook in beide behandelingsgroepen afgenomen, voor meloxicam -24,8 punten en voor diclofenac -26,3 punten. Het verschil in effectiviteit voor pijn gedurende bewegen was 2,29 (95% CI

1,38-3,2) en voor pijn in rust 1,54 (95% CI 0,59-2,49) beide ten gunste van diclofenac. Ook de globale beoordeling door patiënt en arts waren gunstiger voor diclofenac.(6)

In een multicenter RCT werd gedurende 6 maanden de effectiviteit van 7,5 mg meloxicam (n=169; gemiddelde leeftijd 64±10 jaar; n=25 ≥75 jaar; 59% vrouw) vergeleken met 100 mg sr diclofenac (n=166; gemiddelde leeftijd 64±12 jaar; n=25 ≥76 jaar; 59% vrouw) bij patiënten met artrose. Pijn en pijn tijdens bewegen werd gemeten op de VAS schaal (0-100). Voor meloxicam was er een afname van -28±29 voor algehele pijnbeleving en een afname van -30±31 voor pijn tijdens het bewegen. Voor diclofenac was dit -31±29 en -33±29. De globale effectiviteit, gemeten met de VAS schaal voor meloxicam was 36±29 en voor diclofenac 32±27. De duur van de stijfheid van de gewrichten nam af voor beide middelen: -43 minuten voor meloxicam en -33 minuten voor diclofenac. De kwaliteit van leven verbeterde vergelijkbaar voor beide middelen.(7)

In een dubbel-blinde parallele groep RCT werd bij patiënten met artrose van de heup de effectiviteit van 15 mg meloxicam (n=128; gemiddelde leeftijd 67±12 jaar; n=19 ≥ 79 jaar; 63% vrouw) gedurende 6 weken vergeleken met 20 mg piroxicam (n=127; gemiddelde leeftijd 67±11 jaar; n=19 ≥ 78 jaar; 63% vrouw). Pijn tijdens bewegen nam voor 15 mg meloxicam af met gemiddeld -28 punten op de visuele analoge schaal (niet significant). Voor piroxicam was dit -25,3 punten (ook niet significant). Pijn tijdens rust nam af met -16,8 punten voor meloxicam en -16,3 punten voor piroxicam (beide niet significant). De globale effectiviteit beoordelingen waren niet significant verschillend van elkaar, evenals de reductie in de ernst van de pijn.(8)

De effectiviteit van meloxicam bij patiënten met een opvlamming van artrose werd gedurende 28 dagen vergeleken met piroxicam in de SELECT trial., een prospectieve, internationale, multicenter, dubbel blinde, dubbel dummie, RCT. Patiënten werden behandeld met 7,5 mg meloxicam (n=4320; gemiddelde leeftijd 61±12 jaar; n=648 ≥73 jaar; 68% vrouw) of 20 mg piroxicam (n=4336; gemiddelde leeftijd 62 ±12 jaar; n=650 ≥74 jaar; 67% vrouw). Pijn tijdens bewegen werd gemeten op de analoge visuele schaal (VAS 1-100). Na 28 weken was de gemiddelde afname van pijn ten opzichte van het begin vergelijkbaar: -31 mm (-45%) voor meloxicam en -33 mm (-47%) voor piroxicam. Voor pijn in rust was de afname voor meloxicam -25 mm (-48%) en voor piroxicam -27 mm (-51%), niet significant verschillend.(9)

In een open-label ongecontroleerde studie werd gedurende 12 weken de effectiviteit van 15 mg meloxicam onderzocht bij patiënten met artrose (n=139; gemiddelde leeftijd 65±10 jaar; waarvan 21 ≥ 75 jaar; 70% vrouw). Alle patiënten hadden gemiddelde (74%) tot ernstige pijn (26%) in de gewrichten aan het begin van de studie. Na 2 weken was de gemiddelde pijn afgenomen tot 45% en het percentage met ernstige pijn was afgenomen tot 14%. 35% had milde pijn en 6% was pijnvrij. Gebrek aan effectiviteit leidde ertoe dat 9% van de patiënten met ernstige pijn stopte met de behandeling. Aan het eind van de behandeling was er een significante verbetering in de pijnbeleving; de pijn was bij 74% lichter. 83% beoordeelde meloxicam als goed of zeer goed verdraagbaar.(20)

In een observationele ongecontroleerde studie werd de effectiviteit van 15 mg meloxicam (n=357; gemiddelde leeftijd 56; 18-84 jaar; 74% vrouw) onderzocht bij patiënten met reumatoïde artritis (RA). De globale beoordeling was 3,32±3,1 op de

visuele analoge schaal (VAS 0-10 cm; 0cm=excellent, 10 cm is slecht). Na 18 maanden waren er nog 66% van de patiënten in de studie en was de globale beoordeling  $2,33 \pm 2,25$  cm. De algehele gezondheid, algehele conditie, ochtendstijfheid, gripkracht van de rechterhand, de Ritchie gewrichtsindex, ochtendpijn en pijn in de nacht verbeterden significant ten opzichte van baseline.(17)

### **Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Geen placebocontroleerde studies bij ouderen.

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Nee, het effect wordt binnen enkele dagen tot weken bereikt.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Geen gegevens bekend.

## **Bijwerkingen en veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

#### ***Gastro-intestinale bijwerkingen***

Oudere patiënten en personen met een eerder doorgemaakte gastro-intestinale bloeding zijn gevoeliger voor gastro-intestinale bijwerkingen, zoals ulcera, bloedingen en dyspepsie. Gevorderde leeftijd en de duur van het gebruik gaven een hoger risico op een GI-bijwerking. Een maagbeschermer verminderde het risico op een GI-bijwerking.(10)

Data van verschillende studies werden geanalyseerd voor het optreden van GI-bijwerkingen. Een vergelijking werd gemaakt tussen 7,5 mg meloxicam (n=893, gemiddelde leeftijd 59 jaar; >65 jaar 299; 70% vrouw), 15 mg meloxicam (n=3282; gemiddelde leeftijd 57 jaar; >65 jaar 1080; 64% vrouw), 20 mg piroxicam (n=906; gemiddelde leeftijd 59 jaar; >65 jaar 294; 69% vrouw), 100 mg diclofenac sr (n=324; gemiddelde leeftijd 66 jaar; >65 jaar 179; 69% vrouw) en 750-1000 mg naproxen (n=243; gemiddelde leeftijd 56 jaar; >65 jaar 65; % vrouw 71%). Er was een grotere incidentie ernstige GI-bijwerkingen (perforaties, ulcerera en bloedingen) bij ouderen (>65 jaar) ten opzichte van  $\leq 65$  jaar.

Het percentage ernstige GI-bijwerkingen was significant lager voor meloxicam 7,5 mg (1,7%), 15 mg (1,7%) dan voor piroxicam (4,9%), diclofenac (4,9%) en naproxen (7,8%). Voor ouderen >65 jaar was de incidentie van perforaties, ulcera en bloedingen (PUBs) respectievelijk 0% (meloxicam 7,5mg), 0,5% (meloxicam 15 mg), 1,7% (piroxicam), 1,1% (diclofenac) en 4,6% (naproxen).(11)

In een grote internationale prospectieve RCT werd in patiënten met artrose de verdraagbaarheid en veiligheid van 7,5 mg meloxicam (n=4635; 50% vrouw; gemiddelde leeftijd  $62 \pm 13$  jaar; n=696  $\geq 75$  jaar) gedurende 28 dagen vergeleken met 100 mg diclofenac (n=4688; 51% vrouw; gemiddelde leeftijd  $62 \pm 13$  jaar; n=703  $\geq 75$  jaar). Van de patiënten  $\geq 65$  jaar werden voor meloxicam significant minder gastro-intestinale bijwerkingen gemeld dan voor diclofenac (resp 13% vs 19%), met name minder dyspepsie, misselijkheid, braken, buikpijn en diarree en werden voor meloxicam minder vaak beoordeeld als ernstig (n=68) in vergelijking met diclofenac (n=157) en

deze leidden ook tot minder patiëntdagen in het ziekenhuis 5 voor meloxicam tegen 121 voor diclofenac. Bijwerkingen (m.n. GI-gerelateerd) waren voor meloxicam bij 254 patiënten (5,5%) een reden om te stoppen met de behandeling en voor diclofenac bij 373 patiënten (8%).(6)

In een dubbel-blinde parallele groep RCT werd bij patiënten met artrose van de heup de effectiviteit van 15 mg meloxicam (n=128; gemiddelde leeftijd 67±12 jaar; n=19 ≥ 79 jaar; 63% vrouw) gedurende 6 weken vergeleken met 20 mg piroxicam (n=127; gemiddelde leeftijd 67±11 jaar; n=19 ≥ 78 jaar; 63% vrouw). Meldingen van gastro-intestinale bijwerkingen waren vergelijkbaar voor meloxicam (21%) en piroxicam (23%). Er was 1 ernstige GI-bijwerking voor meloxicam en 3 voor piroxicam.(8)

Het verschil in gastro-intestinale bijwerkingen tussen meloxicam en piroxicam werd onderzocht gedurende 28 dagen in de z.g. SELECT trial, een prospectieve, internationale, multicenter, dubbel blinde, dubbel dummie, RCT. Patiënten met opvlamming van artrose werden behandeld met 7,5 mg meloxicam (n=4320; gemiddelde leeftijd 61 ±12 jaar; n=648 ≥73 jaar; 68% vrouw) of 20 mg piroxicam (n=4336; gemiddelde leeftijd 62 ±12 jaar; n=650 ≥74 jaar; 67% vrouw). Het totale aantal GI-bijwerkingen was significant minder voor meloxicam (10,3%) dan voor piroxicam (15,4%; p<0,001), waarvan resp. 3,4 en 5,8% dyspepsie, resp. 2,5 en 3,4% misselijkheid/braken en resp. 2,1 en 3,6% buikpijn. Het aantal patiënten met een perforatie/ulcus of bloeding was resp. 7 voor meloxicam en 16 voor piroxicam (RR1,4). Gecomplieerde bloedingen/ulcera kwamen niet voor bij meloxicam, maar wel bij piroxicam (4 gevallen), RR=0,53. Uitgesplitst naar leeftijd en geslacht was er voor meloxicam bij oudere vrouwen (>65 jaar) minder melding van GI-bijwerking dan bij jongere vrouwen (≤65 jaar), resp. 9% en 11,4%. Voor piroxicam was het verschil kleiner en niet statistisch significant (17 en 16%). Voor mannen >65 jaar was er geen verschil met mannen ≤65 jaar voor wat betreft gemelde GI-bijwerkingen (meloxicam 9,95 vs 10,04% en piroxicam 13,91 vs 13,03%).(9)

In een RTC werd het effect van 15 mg meloxicam (n=10; gemiddelde leeftijd 65 ±5 jaar) en 20 mg piroxicam (n=9; gemiddelde leeftijd 66 ±5 jaar; % vrouw) op de maagwand van artrose patiënten bestudeerd met behulp van endoscopie, voorafgaand aan en na 3 weken behandeling. Meloxicam had een licht negatief significant effect op de maagwand bij 40% van de patiënten (p<0,05). Piroxicam had bij alle patiënten een negatief effect op de maagwand en met ernstiger gevolgen, het verschil was significant (p<0,05).(12)

In een open-label ongecontroleerde studie werd gedurende 12 weken de effectiviteit van 15 mg meloxicam onderzocht (n=139; gemiddelde leeftijd 65±10 jaar; waarvan 21 ≥ 75 jaar; 70% vrouw). 32% van de patiënten meldde een gastro-intestinale bijwerking (misselijkheid, indigestie, diarree). Gedurende de studieperiode traden er geen ernstige GI-bijwerkingen op, zoals perforaties, zweren en bloedingen. GI-bijwerkingen leidde er in 11% van de gevallen toe dat een patiënt stopte met de medicatie. Deze groep had gemiddeld al 16 jaar last van artrose. (20)

In een observationele ongecontroleerde studie werd de veiligheid van 15 mg meloxicam onderzocht bij patiënten met reumatoïde artritis (RA; n=357; gemiddelde leeftijd 56; 18-84 jaar; 74% vrouw) zonder (actieve) controle. 28% van de patiënten meldde een GI-bijwerking. 3 patiënten (0,8%) hadden een maag/darm zweer in combinatie met braken

en misselijkheid. Andere bijwerkingen die werden gemeld waren huidreacties (18%), spier/gewricht (21%) en ademhalingsstelsel (15%). Stoppen met de behandeling trad op in 14% van de patiënten, waarvan 5% door GI-bijwerkingen. Ernstige bijwerkingen traden op in 12% van de gevallen. Eén geval van colitis was beoordeeld als waarschijnlijk gerelateerd aan de behandeling met meloxicam. Drie bijwerkingen waren waarschijnlijk veroorzaakt door meloxicam: oculaire bloeding, diarree en nierontsteking.(17)

In de algemene huisartsenpraktijk in Engeland werd onderzocht of er een klinisch relevant verschil in GI-bijwerkingen was voor een cohort meloxicam (n=19.087; n=1876 ≥80 jaar; 66% vrouw) en celecoxib (n=17.458; n=1329 ≥80 jaar; n=68% vrouw). Gedurende 9 maanden na de start van de behandeling was het aantal gemelde bijwerkingen (zuur/peptisch) 1054 (6%) voor meloxicam en 1376 (7,2%) voor celecoxib. Meer dan de helft van de bijwerkingen werd in de eerste 30 dagen na de start van de behandeling gemeld. Het aantal gemelde gecompliceerde GI-bijwerkingen (perforaties en bloedingen) voor meloxicam was 67 (0,4%) en voor celecoxib 42 (0,2%). Omdat er niet gecorrigeerd is voor mogelijke confounders, kan niet met zekerheid gezegd worden of het hier inderdaad een significant verschil betreft. Alleen de factor leeftijd lijkt significant verhoogd voor gecompliceerde GI-bijwerkingen (perforaties en bloedingen); voor ouderen ≥80 jaar was het percentage meldingen van gecompliceerde GI-bijwerkingen (perforaties en bloedingen) ten opzichte van de groep ≤40 jaar 4,7 (95% CI 0,6-37,2) voor celecoxib en 2,54 (95% CI 1,0-6,4) voor meloxicam. Mannelijke celecoxib-gebruikers hadden een hoger, maar niet significant risico op symptomatische (zuur/peptisch) bovenste GI-bijwerkingen in vergelijking met mannelijke meloxicam-gebruikers (RR 1,12; 95% CI 0,96-1,31). Vrouwelijke celecoxib-gebruikers hadden een lager, maar niet-significant, risico op een dergelijke bijwerking in vergelijking met vrouwelijke meloxicam gebruikers (RR 0,93; 95% CI 0,84-1,02%).(13)

In een retrospectieve cohortstudie werd het risico op bovenste gastro-intestinale (GI) bijwerkingen onderzocht van etoricoxib (90 mg per dag) en celecoxib (200 mg per dag) ten opzichte van niet-selectieve NSAID's. Van in totaal 1030 patiënten werden 12.591 prescripties geanalyseerd. 32% van de recepten was voor NSAIDs (waarvan 24% voor meloxicam, 21% voor nimesulide en 13% voor naproxen), 33% voor etoricoxib en 35% voor celecoxib. De gemiddelde leeftijd was 70 jaar en 74% was vrouw. In vergelijking met de niet-selectieve NSAIDs was de kans op een GI-bijwerking zowel lager voor etoricoxib (OR 0,52; 95% CI 0,28-0,98; p=0,04) als voor celecoxib (OR 0,36; 95% CI 0,21-0,63; p=0,00). Leeftijd was een risicofactor voor het ontwikkelen van een GI-bijwerking (70-80 jaar; OR 1,79; 95% CI 1,13-2,4 en >80 jaar OR 3,36; 95% CI 1,78-5,81). Ook de duur van het gebruik was verbonden met een groter risico op een GI-bijwerking. Het gebruik van een maagbeschermer verminderde het risico op een GI-bijwerking.(10)

### ***Cardio- en cerebrovasculaire bijwerkingen***

In een cohortstudie werd het optreden van trombo-embolische bijwerkingen onderzocht bij gebruik van meloxicam (n=19.087; n=1876 ≥80 jaar; 67% vrouw) en rofecoxib (n=15.268; n=1468 ≥80 jaar; 67% vrouw). Gedurende 9 maanden na de start werden de bijwerkingen bijgehouden. Bij ouderen (≥80 jaar) meloxicam-gebruikers was de incidentie van cardiovasculaire bijwerkingen lager dan bij ≤80 jaar (0,05% tov 0,1%, niet significant). De aantallen waren zeer klein. De incidentie van cerebrovasculaire incidenten lag hoger bij ouderen >80 jaar (0,53% vs 0,23%) en ook voor perifere

veneuze trombose (0,16% vs 0,11%). Ten opzichte van rofecoxib was de incidentie voor cardio- en cerebrovasculaire incidenten lager voor meloxicam en hoger voor perifere veneuze trombose. Voor vrouwen was de incidentie van zowel cardiovasculaire, cerebrovasculaire incidenten als perifere veneuze trombose lager dan bij mannen, resp. 0,2 (0,2-0,6); 0,8 (0,5-1,4) en 0,6 (0,3-1,5). Dit verschil was alleen significant voor cardiovasculaire incidenten.(14)

In een case-controle studie werd onderzocht of het gebruik van NSAIDs door patiënten met artrose aan de knie was geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie. Onder patiënten met knie-artrose die een NSAID gebruikten werden 4020 incidenten van veneuze trombo-embolie geïdentificeerd (gemiddelde leeftijd  $73 \pm 10$  jaar;  $\geq 70$  jaar  $n=2573$ ; 61% vrouw). Tegenover ieder incident stonden 5 controles. Het gebruik van diclofenac was geassocieerd met een verhoogde kans op een veneuze trombose (OR 1,63; 95% CI 1,53-1,74). Voor ibuprofen was dit OR 1,49 (95% CI: 1,38, 1,62)], meloxicam [OR 1,29 (95% CI: 1,11, 1,50)] en de coxibs [celecoxib, OR 1,30 (95% CI: 1,11, 1,51); rofecoxib, OR= 1,44 (95% CI: 1,18, 1,76)]; naproxen gaf geen verhoging van het risico op veneuze trombose [OR = 1,00 (95% CI: 0,89, 1,12)]. Voor diclofenac was dit effect significant sterker voor de groep  $\leq 70$  jaar. Voor meloxicam was dit effect alleen significant voor de leeftijdsgroep 60-69 jaar [ $< 60$  jaar: 1,45 (0,84-2,50); 60-69 jaar: 1,66 (1,26-2,19);  $\geq 70$  jaar: 1,12 (0,92-1,36)].(15)

In een retrospectieve cohortstudie werd het risico op cardiovasculaire bijwerkingen onderzocht van etoricoxib (90 mg per dag) en celecoxib (200 mg per dag) ten opzichte van niet-selectieve NSAID's. Van in totaal 1030 patiënten werden 12.591 prescripties geanalyseerd. 32% van de recepten was voor NSAIDs (waarvan 24% voor meloxicam, 21% voor nimesulide en 13% voor naproxen), 33% voor etoricoxib en 35% voor celecoxib. De gemiddelde leeftijd was 70 jaar en 74% was vrouw. Vrouwen hadden minder risico op een CV bijwerking dan mannen (HR 0,29; 95% CI 0,16-0,59;  $p=0,00$ ). Leeftijd boven 80 jaar gaf een groter risico (HR 2,98; 95% CI 1,57-4,23;  $p=0,00$ ) en de duur van het gebruik (HR 1,05; 95% CI 1,02-1,54;  $p=0,00$ ). (10)

Het cardiovasculaire risico van verschillende NSAID's, waaronder meloxicam, werd onderzocht bij ouderen in 5 verschillende Europese landen in een nested case-controle studie. Een selectie werd gemaakt van nieuwe gebruikers van NSAID's (14 dagen;  $n=7.680.181$ ). Hierbinnen werd een selectie gemaakt van ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen (cases,  $n=92.163$ ; gemiddelde leeftijd  $77 \pm 11$  jaar; 55% vrouw) en deze werden vergeleken met vergelijkbare controles qua sexe en leeftijd ( $n=8.246.403$ ; gemiddelde leeftijd  $76 \pm 10$  jaar; 55% vrouw). Vergeleken met de controles hadden de cases vaker co-morbiditeit (vnl. hartziekten, resp. 9,1% en 2,5%) en kregen vaker co-medicatie (anti-coagulantia, hartglycosiden, nitraten en CYP450-2C9 remmers). Het risico van ziekenhuisopname ten gevolge van 1<sup>e</sup> hartfalen of herhaald hartfalen bij NSAID gebruik ten opzichte van enig NSAID gebruik in het verleden was: indometacine (1<sup>e</sup> hartfalen OR 1,52; 1,31-1,77; herhaald hartfalen: 1,58; 0,55-4,51); piroxicam (OR 1,31; 1,21-1,41 respectievelijk: 1,90; 1,01-3,59; diclofenac (OR 1,21; 1,16-1,26; respectievelijk: 1,14; 0,91-1,42), naproxen (OR 1,19; 1,08-1,31; respectievelijk: 0,87; 0,32-2,38), nabumeton (OR 1,07; 0,81-1,43; respectievelijk: 11,14 (0,67-184,24); meloxicam (OR 0,99; 0,91-1,09; respectievelijk: 0,95; 0,43-2,07) en celecoxib (OR 0,95; 0,89-1,02; respectievelijk: 1,05; 0,53-2,06).



Piroxicam had het hoogste risico op ziekenhuisopname ten gevolge van herhaald hartfalen en ook een verhoogd risico op ziekenhuisopname ten gevolge van 1<sup>e</sup> hartfalen. Voor meloxicam was er geen verhoogd risico. Celecoxib gaf het laagste risico.(21)

In een nested case-control retrospectieve cohortstudie werd geen toegenomen risico gevonden voor ziekenhuisopname met een acuut myocardinfarct door meloxicam, naproxen en andere niet-selectieve NSAID's. Aangegeven werd dat de power van de studie onvoldoende was om een mogelijk risico te kunnen waarnemen, omdat er in de studie onverwacht weinig gebruik werd gemaakt van deze middelen. Bovendien bleven stille myocardinfarcten en sudden death buiten beschouwing (doordat er geen sprake was van ziekenhuisopname), waardoor het risico nog onderschat kan zijn.(22)  
De resultaten van deze studie worden daarom verder buiten beschouwing gelaten.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Oudere patiënten zijn gevoeliger voor gastro-intestinale bijwerkingen, zoals ulcera, bloedingen en dyspepsie.(10)

De incidentie van cerebrovasculaire incidenten en veneuze trombose was verhoogd bij ouderen >80 jaar. Opvallend genoeg lag de incidentie van cardiovasculaire bijwerkingen bij 80+sers lager. Meloxicam gaf een significant verhoogd risico op veneuze trombose, in de leeftijdscategorie van 60-69 jaar, maar niet bij >70 jaar.(15)

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee.

**Anticholinerge effecten:** zeer vaak (>10%) obstipatie; zelden (0,01-0,1%): visusstoornissen (wazig zien, conjunctivitis).

**Delier:** nee

**Duizeligheid:** soms (0,1-1%)

**Valneiging en/of motorische functie** nee.

**Sedatieve effecten:** soms (0,1-1%): slaperigheid.

**Orthostatische effecten:** nee.

**Invloed op voedselinname:** zeer vaak (> 10%) maagdarmstoornissen: dyspepsie, misselijkheid, braken, buikpijn, obstipatie, diarree, flatulentie; soms (0,1-1%) occulte of macroscopische gastro-intestinale bloeding (soms fataal, m.n. bij ouderen), stomatitis, gastritis, oprispingen; zelden (0,01-0,1%): maag-darm zweer, oesofagitis, colitis; zeer zelden (<0,01%): gastro-intestinale perforatie. Melaena en pancreatitis zijn gemeld, de frequentie is onbekend.

**Hemostase:** zelden (0,01-0,1%) trombocytopenie.

**Cardiovasculaire bijwerkingen:** soms (0,1-1%): hypertensie;

**Cognitie:** verwarring en desoriëntatie zijn gemeld, de frequentie is niet bekend.

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

#### *Verhoging van het effect door meloxicam*

Bij gelijktijdig gebruik van heparine of orale anticoagulantia (vitamine K-antagonisten, DOAC's) neemt de kans op bloedingen toe.

Combinatie van meloxicam met heparine of anticoagulantia, of met andere NSAID's, incl. acetylsalicylzuur in een ontstekingsremmende dosering van  $\geq 500$  mg/dosis of  $\geq 3000$  mg/dag, wordt niet aanbevolen. Als de combinatie niet te vermijden is, zorgvuldig de bloedstolling controleren (INR).

Bij gelijktijdig gebruik met SSRI's en corticosteroiden neemt de kans op gastro-intestinale complicaties toe.

Combinatie met trombolytica of een trombocytenuitremmer vergroot de kans op bloedingen, door remming van de trombocytenuitremmerfunctie en beschadiging van de maag-darmslijmvliezen.

Combinatie van meloxicam met kaliumverhogende middelen (kaliumzouten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten, NSAID's, heparinen, cyclosporine, tacrolimus, trimetoprim) vergroot de kans op een hyperkaliëmie.

Bij een gestoorde nierfunctie kan door de combinatie met een RAAS-remmer de nierfunctie verder achteruitgaan, acuut nierfalen is mogelijk (meestal reversibel).

De nefrotoxiciteit van ciclosporine en tacrolimus kan worden versterkt.

Bij patiënten met een normale nierfunctie (creatineklaring  $\geq 80$  ml/min) kan de eliminatie van pemetrexed afnemen, voorzichtigheid is geboden vanwege meer kans op bijwerkingen van pemetrexed. Bij een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatineklaring 45-79 ml/min) die pemetrexed gebruiken, niet combineren met meloxicam vanaf 5 dagen voor tot ten minste 2 dagen na de inname van pemetrexed. Als de combinatie niet vermeden kan worden, is zorgvuldige controle aangewezen, met name op myelosuppressie en gastro-intestinale bijwerkingen. Bij ernstige nierfunctiestoornis wordt de combinatie afgeraden.

Combinatie met deferasirox vergroot de kans op maag-darmbijwerkingen.

NSAID's kunnen de toxiciteit verhogen van methotrexaat.

NSAID's kunnen de plasmaspiegel verhogen van lithium door vermindering van de renale eliminatie van lithium.

#### *Vermindering van het effect door meloxicam*

NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere bloeddrukverlagende middelen verminderen.

#### *Vermindering van het effect van meloxicam*

Colestyramine versnelt de uitscheiding van meloxicam door onderbreking van de enterohepatische kringloop.

Het interactiepotentieel is zeer groot met >20 geneesmiddelen(groepen).

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Meloxicam is gecontra-indiceerd bij:

- ulcus pepticum (actief of in de voorgeschiedenis), maagdarmbloedingen (actief of in de voorgeschiedenis), maagdarmp perforatie, gastritis.
- actieve colitis ulcerosa of M. Crohn.
- cerebrovasculaire bloeding in de voorgeschiedenis of andere bloedingen.
- optreden van astma-aanval, urticaria, angio-oedeem, neuspoliepen of rinitis na gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's.
- ernstige lever- of nierinsufficiëntie (indien niet gedialyseerd wordt).
- ernstig hartfalen.

## **Farmacokinetiek**

Meloxicam is een NSAID (niet-steroïdale, anti-inflammatoire drug; selectieve cyclooxygenase-2 (COX2) remmer). Meloxicam remt de trombocytenuitstrooming. De eliminatiehalfwaardetijd is 20 uur.

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Er zijn met meloxicam geen single-dose farmacokinetische studies bij ouderen gevonden.

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

De farmacokinetiek van doseringen tussen 7,5 en 60 mg meloxicam werd gedurende 3 weken of 6 maanden bestudeerd bij reumatoïde artritis (RA) patiënten (n=586; gemiddelde leeftijd 55 ±12 jaar; 76% vrouw). Bij mannen >64 jaar was de mediane klaring 0,39 L/h, ten opzichte van mannen <40 jaar die een mediane klaring hadden van 0,47 L/h. Bij vrouwen >64 jaar was de mediane klaring 0,3 L/h ten opzichte van vrouwen <40 jaar met een mediane klaring van 0,35 L/h. Leeftijd en geslacht beïnvloedden beiden significant de klaring, echter het effect was klein. Het verschil tussen mannen en vrouwen kon verklaard worden door verschil in gewicht tussen de geslachten. De halfwaardetijd van meloxicam bedraagt ongeveer 20 uur. De plasmaklaring is bij ouderen enigszins verlengd, dit heeft geen klinische consequenties. Doseringaanpassing is wordt niet noodzakelijk geacht.(16)

De meloxicam plasmaconcentratie werd gemeten tijdens de lange termijn studie naar de effectiviteit en veiligheid van 15 mg meloxicam bij patiënten met reumatoïde artritis (RA; n=357; gemiddelde leeftijd 56; 18-84 jaar; 74% vrouw) zonder (actieve) controle. Bij ouderen >65 jaar was het plasmaniveau 26% hoger dan bij patiënten ≤65 jaar (1,65 ± 0,59 g/ml, n = 29; vs 1,31 ± 0,70 g/ml, n = 108; p=0.0185). Dit is waarschijnlijk niet klinisch relevant.(17)

Er werden geen verschillen in farmacokinetische parameters aangetroffen bij oudere mannen (>65 jaar) in vergelijking met jongere volwassen mannen (≤55 jaar). Voor

oudere vrouwen (>65 jaar) werd een 50% hogere plasmaconcentratie aangetroffen in vergelijking met volwassen vrouwen (≤55 jaar). Bij nader onderzoek van enkele honderden patiënten (niet nader gespecificeerd) werd dit bevestigd, hoewel het verschil in oudere en volwassen vrouwen iets minder sterk was (33% hoger bij oudere vrouwen). Deze verhoging komt echter niet tot uitdrukking in een hoger percentage bijwerkingen bij oudere vrouwen, daarom wordt het verschil geen aanleiding gezien om de dosering voor oudere vrouwen aan te passen.(18)

Gedurende 9 dagen werd bij 38 patiënten onderzocht of de farmacokinetiek van meloxicam werd beïnvloed door milde tot middelmatige nierinsufficiëntie (creatinine klaring resp. 41-60 ml/min en 20-40 ml/min). De controlegroep bestond uit 12 personen (gemiddelde leeftijd 43 ±15 jaar; 64% vrouw), de groep met milde nierinsufficiëntie uit 13 personen (gemiddelde leeftijd 52 ±15 jaar; 54% vrouw) en met matige nierinsufficiëntie ook uit 13 personen (gemiddelde leeftijd 58 ±16 jaar; 33% vrouw). Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie was de totale plasmaconcentratie meloxicam lager en de plasma klaring significant hoger dan bij de controlegroep of bij de groep met milde nierinsufficiëntie. Bij matige nierinsufficiëntie was de vrije fractie verhoogd, waardoor de vrije concentratie meloxicam vergelijkbaar was tussen alle drie de groepen.(23)

#### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

In een lange termijn studie werd het plasmaniveau van 15 mg meloxicam gemeten bij patiënten met reumatoïde artritis (RA; n=357; gemiddelde leeftijd 56; 18-84 jaar; 74% vrouw). Het plasmaniveau op dag 14 was vergelijkbaar na 12 en 18 maanden behandeling.(17) Er wordt dus geen accumulatie verwacht bij een normaal doseringsinterval.(4)

#### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?**

Nee.

#### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?**

Nee.

#### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

### **Patiënten informatie in de bijsluiter**

#### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?**

Een hogere dosis innemen dan aanbevolen kan ernstige risico's met zich meebrengen. Neem daarom niet meer meloxicam in dan de aanbevolen dagelijkse dosis en gebruik tegelijkertijd geen andere anti- inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's). Dit is vooral belangrijk als u ouder bent, omdat bij ouderen de risico's op bijwerkingen hoger zijn.

Voor oudere patiënten is de aanbevolen dosis bij een langdurige behandeling van reumatoïde artritis of ankyloserende spondylitis 7,5 mg per dag.

Bloedingen in het spijsverteringskanaal (gastro-intestinale bloeding), het ontstaan van zweren of het ontstaan van een gat in het spijsverteringskanaal (perforatie) kunnen soms zeer ernstig zijn en mogelijk fataal, met name als u tot de ouderen behoort.

Als u eerder last heeft gehad van één van de symptomen in het spijsverteringskanaal wegens langdurig gebruik van NSAID's, zoek dan direct medisch advies, met name als u tot de ouderen behoort.

De meest geobserveerde bijwerkingen hebben invloed op het spijsverteringskanaal (gastro-intestinale bijwerkingen): een gat in de wand van de darmen (perforatie) of bloeding in het spijsverteringskanaal (soms fataal, met name bij ouderen).(1)

## Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken ([SmPC](#)) en patiëntenbijsluiter [meloxicam](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [meloxicam](#)
3. Ephorrapport [NSAIDs](#).
4. [Practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people](#).
5. [STOP criteria](#).
6. Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *British Journal of Rheumatology*. 1998;37:937-945.
7. Hosie J, Distel M en Bluhmki E. Meloxicam in osteoarthritis: a 6-month, double-blind comparison with diclofenac sodium. *Br J Rheumatology* 1996;35(suppl.1): 39-43.
8. Linden B, Sistel M and Bluhmki E. A double-blind study to compare the efficacy and safety of meloxicam 15 mg with piroxicam 20 mg in patients with osteoarthritis of the hip. *Br J of Rheumatology* 1996; 35(suppl.1): 35-38.
9. Dequaker J, Hawkey C, Kahan, A, Steinbrück K, Alegre C, Baumelou E, Bégaud B, Isomäki H, Littlejohn G, Mau J and Papazoglou S. Improvement of gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (Cox)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX-inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J of Rheumatology* 1998; 37: 946-951.
10. Turajane T, Wongbunnak R, Patcharatrakul T et al. Gastrointestinal and cardiovascular risk of non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors in elderly patients with knee osteoarthritis. *J Med Assoc Thai*. 2009 Dec;92 Suppl 6:S19-26.
11. Distel M, Mueller C, Bluhmki E and Fries J. Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trials. *Br. J. of Rheumatology* 1996; 35 (suppl 1): 68-77.
12. Girawan D, Abdurachman SA, Djumhana A, Roslia JS and Pramudiyo R. Comparison of Endoscopic Gastric Mucosa Features After Administration of Piroxicam to Meloxicam and Their Correlation with Dyspepsia Symptoms in Elderly Patient with Knee Osteoarthritis. *Acta med Indonesia* 2004; 36/4: 202-206.
13. Layton D, Hughes K, Harris S et al. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Nov;42(11):1332-41.

14. Layton D, Heeley E, Hughes K en Shakir SAW. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology* 2003;42:1342–1353.
15. Lee T, Lu N, Felson DT, Choi HK, Dalal DS, Zhang Y, Dubreuil M. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs correlates with the risk of venous thromboembolism in knee osteoarthritis patients: a UK population-based case-control study. *Rheumatology*. 2016 Jun;55(6):1099-105.
16. Meineke I, Turck D. Population pharmacokinetic analysis of meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55:32-38.
17. Huskisson EC, Ghozlan R, Kurthen R, Degner FL, Bluhmki E. A long-term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1996 Apr;35 Suppl 1:29-34.
18. Türck D, Roth W and Busch U. A review of the clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Br. J. of Rheumatology*. 1996; 35(suppl. 1): 13-16
19. Bevis PJ, Bird HA and Lapham G. An open study to assess the safety and tolerability of meloxicam 15 mg in subjects with rheumatic disease and mild renal impairment. *Br J Rheumatol*. 1996;35(Suppl 1):56-60.
20. Prouse PJ, Bevis PJ, Bluhmki E and Distel M. Evaluation of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Meloxicam Tablets in Patients with Osteoarthritis. *Clin. Therapeutics*. 1996;18(3): 429-439.
21. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016; 354: 14857-14868.
22. Lévesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med*. 2005 Apr 5;142(7):481-9.
23. Boulton-Jones JM, Geddes CG, Heinzl G, Turck D, Nehmiz G, Bevis PJ. Meloxicam pharmacokinetics in renal impairment. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43:35-40.