

Indicatie

Symptomatische verlichting van artrose en reumatoïde artritis.(1,2)

Piroxicam is ook geregistreerd voor spondylitis ankylopoetica.(1,2)

Deze indicatie wordt hier niet besproken.

Standpunt Ephor en samenvatting

Piroxicam wordt door Ephor niet geadviseerd als mogelijke behandeling van artrose en reumatoïde artritis (RA), omdat het risico op gastro-intestinale bijwerkingen en hartfalen in vergelijkbaar met andere NSAID's relatief groot is.(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, cardiovasculaire complicaties en nierfunctiestoornissen.

Dosering:

Geadviseerd wordt om NSAID's zo kort mogelijk en in zo laag mogelijke dosering voor te schrijven.

Oraal: begindosering 10 mg 1x per dag, zo nodig verhogen tot maximaal 20 mg/dag.(1,2)

Gebruiksgemak: doseringsfrequentie: 1x per dag.

Capsule en dispergeerbare tabletten 10 en 20 mg. De capsules heel doorslikken, zonder te kauwen. De capsules mogen geopend worden. De dispergeerbare tabletten kunnen worden gebruikt voor de bereiding van een suspensie.

Stoppen van de medicatie: piroxicam moet zo snel als kan worden gestopt. Piroxicam kan ineens worden gestopt of de dosis kan gedurende 2-4 weken worden gehalveerd en dan gestopt.(4)

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

Ervaring: Er zijn een groot aantal ouderen >70 jaar (>1000) bestudeerd in RCT's.

Effectiviteit

Er zijn een groot aantal ouderen in RCTs bestudeerd, maar in de publicaties worden geen data verstrekt van uitsluitend patiënten >65 jaar.

In een dubbelblinde RCT werd de effectiviteit van 20 mg piroxicam (n=1021; gemiddelde leeftijd 66 jaar waarvan n=421 ≥70 jaar; 70% vrouw) vergeleken met 750 mg naproxen (n=1014; gemiddelde leeftijd 68 jaar waarvan n=449 ≥70 jaar; 70% vrouw) bij patiënten met artrose. De verbetering van pijn tijdens rust en bewegen was significant beter bij piroxicam dan bij naproxen (p<0,05). De verbetering was groter

voor vrouwen dan voor mannen. Er werd geen leeftijdseffect waargenomen, maar hier zijn geen data over beschikbaar in de publicatie.(6)

De effectiviteit van piroxicam 20 mg/dag werd bestudeerd bij patiënten met artrose van de heup (n=127; gemiddelde leeftijd 67±11 jaar; n=19 ≥78 jaar) en vergeleken met 15 mg meloxicam (n=128; gemiddelde leeftijd 67±12 jaar; n=19 ≥79 jaar). Er was geen significant verschil in effectiviteit voor beide middelen voor pijn in rust en tijdens bewegen.(7)

De effectiviteit van piroxicam 20 mg/dag werd in een dubbelblinde RCT bestudeerd bij patiënten met opvlammende artrose (n=4.336; gemiddelde leeftijd 62 ±12 jaar; n=650 ≥74 jaar) en vergeleken met 7,5 mg meloxicam (n=4320; gemiddelde leeftijd 61±12 jaar; n=648 ≥73 jaar). Na 28 weken was er een vermindering van de pijnklachten, die vergelijkbaar was voor beide middelen.(8)

In een open-label, multicenter RCT bij ouderen (≥65 jaar) gedurende 3 maanden werd de effectiviteit vergeleken van piroxicam (n=123; 10-40m/dag), diclofenac (n=122; 50-200 mg/dag), nabumeton (n=1392; 500-2000 mg/dag), naproxen (n=112; 250-1500 mg/dag) en ibuprofen (n=106; 400-3200 mg/dag) bij patiënten met artrose of reumatische artritis.

De gemiddelde verbetering om dagelijkse taken uit te voeren was voor piroxicam 9,5%, voor diclofenac 13%, voor nabumeton 15%, ibuprofen 18% en naproxen 19% Voor patiënten met reumatoïde artritis was de verbetering voor piroxicam <1%, voor diclofenac 7%, nabumeton 14%, naproxen 15% en ibuprofen 17%.(9)

Bijwerkingen:

Oudere patiënten en personen met een eerder doorgemaakte gastro-intestinale bloeding zijn gevoeliger voor gastro-intestinale bijwerkingen, zoals ulcera, bloedingen en dyspepsie.(6-12) In vergelijking met andere NSAIDs geeft piroxicam het hoogste risico op maagulcera, maagbloedingen en op ziekenhuisopname ten gevolge van herhaald hartfalen bij ouderen.(8,10,11,13,14)

Interactiepotentieel: piroxicam heeft een groot interactiepotentieel met 10-20 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

Farmacokinetiek: met name bij vrouwen >70 jaar is de plasmaconcentratie van piroxicam verhoogd (15) De ongebonden fractie was vergelijkbaar tussen jongeren en ouderen, en tussen mannen en vrouwen.(16) De eliminatiehalfwaardetijd (T_{1/2}) is lang (61 uur), er is geen significant verschil van de T_{1/2} tussen jongeren en ouderen.(17)

Uitgebreide tekst

Dosis

Geadviseerd wordt om NSAID's zo kort mogelijk en in zo laag mogelijke dosering voor te schrijven.

Oraal: begin dosering 10 mg 1x per dag, zo nodig verhogen tot maximaal 20 mg/dag

Bijwerkingen kunnen geminimaliseerd worden door de minimale werkzame dosis te geven gedurende de kortst mogelijke tijd die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen. Het voordeel en de verdraagbaarheid van de behandeling moeten binnen 14 dagen worden gecontroleerd. Indien het voortzetten van de behandeling noodzakelijk wordt geacht, dient dit gepaard te gaan met veelvuldige controles.(1,2)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Er zijn geen aanwijzingen voor een leeftijd gerelateerde dosis-respons. In verband met grotere gevoeligheid voor bijwerkingen wordt aangeraden om bij ouderen zo kort mogelijk en in zo laag mogelijke dosering voor te schrijven.(1,2)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met nierinsufficiëntie wordt aanbevolen om de behandeling te beginnen met 10 mg per dag, waarna de dosering zo nodig verhoogd kan worden tot 20 mg per dag. Het verdient aanbeveling om bij patiënten met nierafwijkingen in de anamnese de nierfunctie periodiek te controleren.(1)

De farmacokinetiek van piroxicam (20 mg 1x daags) werd bestudeerd in ouderen met een creatinineklaring tussen 30 en 70 ml/min (n=13; 75±4 jaar; 70% vrouw) en vergeleken met gezonde ouderen met een creatine klaring van 104±32 ml/min (n=12; 73±5 jaar; 25% vrouw). De eliminatiehalfwaardetijd was resp. 51±30 en 71±58 uur voor een enkele dosis en voor multiple doses respectievelijk 56±22 en 57±22 uur (niet significant verschillend). De eliminatiehalfwaardetijd van de metaboliet van piroxicam, 5-hydroxyproxicam, was verlengd bij ouderen met verminderde nierfunctie 94±53 uur versus 75±47 uur, maar het verschil was niet significant. Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij een creatinineklaring tot 30 ml/min.(17)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met levercirrose wordt aanbevolen om de behandeling te beginnen met 10 mg per dag, waarna de dosering zo nodig verhoogd kan worden tot 20 mg per dag. Bij langere therapieduur is aan te raden regelmatig controle van leverproeftesten uit te voeren. Indien een gestoorde leverproeftest blijft bestaan of verslechtert, de behandeling met piroxicam staken.(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening: doseringsfrequentie van 1x per dag.

De capsules en tabletten innemen met een ruime hoeveelheid water of melk, bij voorkeur tijdens of direct na de maaltijd en iedere dag op ongeveer hetzelfde tijdstip. De dispergeerbare tabletten kunnen worden gebruikt voor de bereiding van een suspensie door de tablet in ten minste 50 ml water uiteen te laten vallen. De vloeistof innemen na roeren, bij voorkeur tijdens de maaltijden.

De capsules heel doorslikken, zonder te kauwen. De capsules mogen geopend worden, wat de mogelijkheid biedt om de inhoud met bijvoorbeeld wat yoghurt in te nemen.(1,2)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Piroxicam moet zo snel als kan worden gestopt. Piroxicam kan ineens worden gestopt of de dosis kan 2-4 weken worden gehalveerd en dan gestopt.(4)
Gebruik piroxicam 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 >1000 ouderen van >70 jaar bestudeerd in RCT's.(6-9)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland?(bron: GIP-database 2018)

65-74 jaar: 356 mannen en 326 vrouwen.

≥75 jaar: 150 mannen en 171 vrouwen.

Piroxicam is in Nederland geregistreerd in 1991.(1)

Effectiviteit

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

Er zijn geen gecontroleerde studies bij (kwetsbare) ouderen uitgevoerd waarbij de effectiviteit van piroxicam wordt vergeleken met placebo.

Er zijn een groot aantal ouderen in RCTs bestudeerd, maar in de publicaties worden geen data verstrekt van uitsluitend patiënten >65 jaar.

Actief gecontroleerde studies

In een dubbelblinde multicenter RCT werd de effectiviteit van 20 mg piroxicam 1x daags (n=1021; gemiddelde leeftijd 66 jaar waarvan 421 ≥70 jaar; 70% vrouw) gedurende 12 weken vergeleken met 750 mg naproxen (n=1014; gemiddelde leeftijd 68 jaar waarvan 449 ≥70 jaar; 70% vrouw) bij patiënten met artrose. De effectiviteit werd subjectief beoordeeld door de patiënten op de visuele analoge schaal (VAS 0-10 cm) voor wat betreft pijn in rust, pijn tijdens bewegen, het vermogen om te wandelen en het vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren.

De pijn tijdens rust was voor piroxicam na 12 weken afgenomen van 2,88 naar 1,49 punten (-1,4), pijn tijdens bewegen van 5,03 naar 2,79 (-2,24), vermogen om te wandelen van 4,94 naar 2,96 (-1,98) en beperking in dagelijkse activiteiten van 4,5 naar 2,72 (-1,78). Met naproxen waren deze waarden respectievelijk pijn in rust van 2,7 naar 1,6 (-1,1), pijn tijdens bewegen van 4,96 naar 3,1 (-1,86), wandelen van 5,02 naar 3,18 (-1,84) en beperking in dagelijkse activiteiten van 4,5 naar 2,94 (-1,56). De verbetering van pijn tijdens rust en beweging was significant beter bij piroxicam ten opzichte van naproxen (p<0,05). De verbetering was beter voor vrouwen dan voor mannen voor alle vier de parameters. Er werd geen leeftijdseffect waargenomen, maar hier zijn geen data over beschikbaar in de publicatie.(6)

In een dubbelblinde parallelle groep RCT werd bij patiënten met artrose van de heup de effectiviteit van 20 mg piroxicam (n=127; gemiddelde leeftijd 67±11 jaar; n=19≥78 jaar; 63% vrouw) gedurende 6 weken vergeleken met 15 mg meloxicam (n=128; gemiddelde leeftijd 67±12 jaar; n=19 ≥79 jaar; 63% vrouw). Pijn tijdens bewegen nam voor 15 mg meloxicam af met gemiddeld -28 punten op de visuele analoge schaal (VAS). Voor

piroxicam was dit -25,3 punten. Pijn tijdens rust nam af met -16,8 punten voor meloxicam en -16,3 punten voor piroxicam. De globale effectiviteit beoordelingen waren niet significant verschillend van elkaar, evenals de reductie in de ernst van de pijn.(7)

De effectiviteit van piroxicam bij patiënten met een opvlamming van artrose werd gedurende 28 dagen vergeleken met meloxicam in de SELECT-trial, een prospectieve, internationale, multicenter, dubbelblinde, dubbel dummie, RCT. Patiënten werden behandeld met 20 mg piroxicam (n=4336; gemiddelde leeftijd 62 ±12 jaar; n=650 ≥74 jaar; 67% vrouw) of 7,5 mg meloxicam (n=4320; gemiddelde leeftijd 61±12 jaar; n=648 ≥73 jaar; 68% 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.(8)

In een open-label, multicenter RCT werd de effectiviteit en veiligheid van verschillende NSAIDs vergeleken bij ouderen (≥65 jaar). Gedurende een periode van 3 maanden werd de effectiviteit van diclofenac (n=122; 50-200 mg/dag), nabumeton (n=1392; 500-2000 mg/dag), naproxen (n=112; 250-1500 mg/dag), ibuprofen (n=106; 400-3200 mg/dag) en piroxicam (n=123; 10-40m/dag) bij patiënten met artrose of reumatische artritis. Gekeken werd naar de algehele beoordeling van effectiviteit door artsen en patiënten en naar het vermogen om dagelijkse taken uit te voeren.

Artsen beoordeelden dat 43% van alle behandelingen een verbetering tot gevolg had. Patiënten beoordeelden dat nabumeton effectiever was (p=0,003). De gemiddelde verbetering in het vermogen om dagelijkse taken uit te voeren voor diclofenac was 13%, voor nabumeton 15%, naproxen 19%, ibuprofen 18% en voor piroxicam 9,5%. Voor patiënten met reumatoïde artritis was de verbetering van het vermogen om dagelijkse taken uit te voeren voor diclofenac 7%, nabumeton 14%, naproxen 15%, ibuprofen 17% en piroxicam <1%; bij artrose was het effect van nabumeton 16%, ten opzichte van de andere NSAIDs 17,3% gemiddeld.

Voor artrose was de effectiviteit van alle gebruikte middelen even groot voor ouderen in vergelijking met volwassenen (oordeel arts), voor reumatoïde artritis was de effectiviteit voor ibuprofen en piroxicam beter bij ouderen in vergelijking met volwassenen.(9)

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

Niet te bepalen.

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

Gastro-intestinale (GI) bijwerkingen komen bij ouderen (>75 jaar) vaker voor dan bij andere leeftijdscategorieën.

In een dubbelblinde multicenter RCT werd de veiligheid van 20 mg piroxicam 1x daags (n=1021; gemiddelde leeftijd 66 jaar, waarvan 421 ≥70 jaar; 70% vrouw) gedurende 12 weken vergeleken met 750 mg naproxen (n=1014; gemiddelde leeftijd 68 jaar, waarvan 449 ≥70 jaar; 70% vrouw) bij patiënten met artrose. De studie werd gestart met 1 week placebo. Gedurende de placebofase meldde 17,4% van de deelnemers een bijwerking, 10,5% melde een GI-bijwerking. Gedurende de actieve fase meldde 31,4% van de piroxicamgroep een GI-bijwerking en 37,6% van de naproxengroep ($p<0,05$). Er was geen verschil voor wat betreft sexe en leeftijd. Er was ten minste 1 serieuze GI-bijwerking: piroxicam 0,8% en naproxen 0,9%. Stoppen met de behandeling ten gevolge van een GI-bijwerking: placebo 1,4%; piroxicam 9% en naproxen 10,4%. Bijwerking aan het centrale zenuwstelsel piroxicam 7,7% en naproxen 4,6%. De incidentie van (GI-) bijwerkingen was groter bij vrouwen dan bij mannen ($p<0,05$) en nam af bij hogere leeftijd bij beide geslachten ($p<0,05$).⁽⁶⁾

In een dubbel-blinde parallelle groep RCT werd bij patiënten met artrose van de heup de veiligheid van 20 mg piroxicam (n=127; gemiddelde leeftijd 67 ± 11 jaar; n=19 ≥ 78 jaar; 63% vrouw) gedurende 6 weken vergeleken met 15 mg meloxicam (n=128; gemiddelde leeftijd 67 ± 12 jaar; n=19 ≥ 79 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.⁽⁷⁾

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, dubbelblinde, dubbel dummie, RCT. Patiënten met opvlamming van artrose werden behandeld met 20 mg piroxicam (n=4336; gemiddelde leeftijd 62 ± 12 jaar; n=650 ≥74 jaar; 67% vrouw) of 7,5 mg meloxicam (n=4320; gemiddelde leeftijd 61 ± 12 jaar; n=648 ≥73 jaar; 68% vrouw). Het totale aantal GI-bijwerkingen was significant hoger voor piroxicam (15,4%; $p<0,001$) in vergelijking met meloxicam (10,3%; $p<0,001$) waarvan resp. 5,8 en 3,4% dyspepsie, resp. 3,4 en 2,5% misselijkheid/braken en resp. 3,6 en 2,1% buikpijn. Het aantal patiënten met een perforatie/ulcus of bloeding was resp. 16 voor piroxicam (RR1,4) en 7 voor meloxicam. Gecompliceerde bloedingen/ulcera kwamen wel voor bij piroxicam (4 gevallen) en niet voor bij meloxicam RR=1,88.

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%).⁽⁸⁾

Het risico werd onderzocht op een maagzweer bij gebruik van verschillende NSAID's bij ouderen (>65 jaar). In totaal waren 1415 patiënten in het ziekenhuis opgenomen met een maagzweer. 7063 personen vormden de controle (gelijk leeftijdsprofiel). Het relatieve risico (RR) op een maagzweer door NSAIDs was 4,1 (CI 3,1-4,7). Het risico was dosisafhankelijk. Het risico was het grootste in de eerste maand van gebruik (RR 7,2; CI

4,9-10,5). Voor de afzonderlijke NSAID's was het relatieve risico het grootst voor piroxicam (RR 6,4; CI 4,8-8,4), gevolgd door naproxen (RR 4,3; CI 3,4-5,4), indometacine (RR 3,8; CI 2,4-6) en ibuprofen (RR 2,3; CI 1,8-3,0).(10)

Het gebruik van verschillende NSAID's werd gedurende 3 maanden voorafgaande aan ziekenhuisopname met een gastro-intestinale bloeding (n=1144) vergeleken met 2 controles (in het ziekenhuis opgenomen met een andere aandoening n=1126 en buiten het ziekenhuis n=989) van dezelfde leeftijd (verdeling: 34% 60-69 jaar, 40% 70-79 jaar en 25% 80 jaar) en sekse (45% vrouw).

De kans op een maagbloeding was verhoogd voor alle NSAIDs. Voor piroxicam (RR 13,7; CI 7,1-26,3), indometacine (RR 11,3; CI 6,3-20,3) en naproxen (RR 9,1; CI 5,5-15,1) was de kans relatief meer verhoogd dan voor ibuprofen (RR 2,0; CI 1,4-2,8) en diclofenac (RR 4,2; CI 2,6-6,8). De kans op een gastro-intestinale bloeding was dosis afhankelijk.(11)

Data van verschillende studies werden geanalyseerd voor het optreden van GI-bijwerkingen. Een vergelijking werd gemaakt tussen 20 mg piroxicam (n=906; gemiddelde leeftijd 59 jaar; >65 jaar 294; 69% vrouw), 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), 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 ≤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 PUBs respectievelijk 0% (meloxicam 7,5mg), 0,5% (meloxicam 15 mg), 1,7% (piroxicam), 1,1% (diclofenac) en 4,6% (naproxen).(12)

In een RTC werd het effect van 20 mg piroxicam (n=9; gemiddelde leeftijd 66 ±5 jaar) en 15 mg meloxicam (n=10; gemiddelde leeftijd 65 ±5 jaar) op de maagwand van patiënten met artrose 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).(13)

Cardiovasculair risico

In een multicenter RCT werd de veiligheid van 20 mg piroxicam 1x daags (n=1021; gemiddelde leeftijd 66 jaar waarvan 421 ≥70 jaar; 70% vrouw) gedurende 12 weken vergeleken met 750 mg naproxen (n=1014; gemiddelde leeftijd 68 jaar waarvan 449 ≥70 jaar; 70% vrouw) bij patiënten met artrose. Cardiovasculaire bijwerkingen kwamen voor bij 24 patiënten bij piroxicam en 21 patiënten bij naproxen.(6)

Het cardiovasculaire risico van verschillende NSAID's, waaronder piroxicam, 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±11 jaar; 55% vrouw) en deze werden vergeleken met vergelijkbare controles qua sexe en leeftijd (n=8.246.403;

gemiddelde leeftijd 76±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^e hartfalen of herhaald hartfalen bij NSAID gebruik ten opzichte van enig NSAID gebruik in het verleden was: indometacine (1^e 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^e hartfalen. Celecoxib gaf het laagste risico.(14)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Oudere patiënten en personen met een eerder doorgemaakte gastro-intestinale bloeding zijn gevoeliger voor gastro-intestinale bijwerkingen, zoals ulcera, bloedingen en dyspepsie.(7,8,10-13)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: (frequentie onbekend) wazig zien, palpities.

Delier: (zeldzaam) slaperigheid, slapeloosheid, zenuwachtigheid, mentale verwarring, hallucinaties, stemmingsveranderingen, abnormale dromen, (frequentie onbekend) malaise.

Duizeligheid: zeldzaam.

Valneiging en/of motorische functie (zeldzaam) duizeligheid; (frequentie onbekend) wazig zien. Hierdoor kan het valrisico verhoogd worden.

Sedatieve effecten: (zeldzaam) slaperigheid, slapeloosheid.

Orthostatische effecten: nee.

Invloed op voedselinname: meest frequent: maag-darmstoornissen: maagzweer, perforatie of gastro-intestinale bloeding (soms fataal), misselijkheid, braken, diarree, winderigheid, obstipatie, dyspepsie, buikpijn, bloed in de ontlasting, hematemesis, stomatitis, verergering van colitis en M. Crohn. Minder frequent: gastritis.

Hemostase: (frequentie onbekend) trombocytopenie, maag-darm bloedingen. Er is meer kans op gastro-intestinale ulceratiebloedingen of perforatie bij gelijktijdig gebruik met vitamine K-antagonisten en trombocytenuitremmers.

Cardiovasculaire bijwerkingen: (zeldzaam) vasculitis, (frequentie onbekend) hypertensie, hartfale., Het risico op herhaald hartfalen is het hoogste in vergelijking met andere NSAIDs. Ook het risico op 1^e hartfalen is verhoogd.(14)

Cognitie: nee.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Verhoging van het effect door piroxicam

Bij gelijktijdig gebruik van SSRI's, corticosteroïden en antitrombotica kan het risico op gastro-intestinale complicaties toenemen (m.n. ouderen zijn hiervoor gevoelig).

Piroxicam kan de plasmaspiegels van lithium verhogen.

De plasmaspiegel van methotrexaat kan toenemen, waardoor toxische verschijnselen kunnen ontstaan.

Bij een gestoorde nierfunctie kan door de combinatie met een RAAS-remmer de nierfunctie verder achteruitgaan.

Verhoging van het effect van piroxicam

Cimetidine vermindert de uitscheiding.

Vermindering van het effect van piroxicam

Acetylsalicylzuur verlaagt de plasmaspiegel van piroxicam tot circa 80%.

Vermindering van het effect door piroxicam

NSAID's kunnen het effect van bloeddruckverlagende middelen en bij hartfalen het effect van lisdiuretica verminderen.

Het interactiepotentieel is groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Piroxicam is gecontra-indiceerd bij:

- Gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia, andere NSAID's, ritonavir en lopinavir.
- Ulcus pepticum (actief of in de anamnese), maag-darmbloedingen (actief of in de anamnese), maag-darmperforatie.
- Gastritis en gastro-intestinale aandoeningen (colitis ulcerosa, M Crohn, maagkanker, diverticulitis).
- Ernstige allergische (huid)reactie op een geneesmiddel in de anamnese.
- Cerebrovasculaire of andere bloedingen.
- Optreden van astma-aanval, urticaria, angio-oedeem, neuspoliepen of rinitis na gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's.
- Gecombineerde ernstige lever- en nierinsufficiëntie.
- Ernstig hartfalen.

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Piroxicam remt de prostaglandinesynthese. Het is een oxicamderivaat met analgetische, antiflogistische en antipyretische werking. Piroxicam remt de trombocytenuitstrooming.

De eliminatiehalfwaardetijd van piroxicam is ca. 60 uur, met sterke interindividuele spreiding.(16)

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

De single dose farmacokinetiek van 20 mg piroxicam bij ouderen (10 mannen 70±3 jaar; 16 vrouwen 72±5 jaar) werd vergeleken met jongeren (5 mannen 29±6 jaar; 21 vrouwen 27±8 jaar). De eliminatiehalfwaardetijd was 57 uur (geen onderscheid aangegeven tussen leeftijdsgroepen). De ongebonden fractie na 3 uur was vergelijkbaar tussen alle groepen.(16)

De farmacokinetiek van piroxicam (20 mg 1x daags) werd onderzocht in gezonde ouderen (n=12; 73 ±5 jaar; 25% vrouw) en gezonde jongeren (n=10; 27±4 jaar; 80% vrouw). De eliminatiehalfwaardetijd van een enkele dosis was respectievelijk 70,6±58 en 66,7±56 uur, niet significant verschillend.(17)

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

De plasmaconcentraties van 20 mg piroxicam werd na 4 weken gemeten bij 640 patiënten met artrose waarvan 276 ≥70 jaar en 71% vrouw. Bij mannen <50 jaar (n=13) was de plasmaconcentratie 5,6±3 mg/L, mannen >70 jaar (n=68) 7,3±3 mg/L, vrouwen <50 jaar (n=28) 6,9±2,5 mg/L en vrouwen >70 jaar (n=195) 9,5±4 mg/L.(15)

De steady state farmacokinetiek van 20 mg piroxicam bij ouderen (10 mannen; 70±3 jaar; 16 vrouwen; 72±5 jaar) werd bepaald na 21 dagen 20 mg piroxicam per dag en gemeten 3 uur na de laatste dosis en vergeleken met jongeren (5 mannen; 29±6 jaar; 21 vrouwen; 27±8 jaar). De plasmaconcentratie bij mannen was 7 mg/L en bij vrouwen 10,5 mg/L; bij jongeren 9,5 mg/L en bij ouderen 9,5 mg/L. De eliminatiehalfwaardetijd was 61 uur (geen onderscheid aangegeven tussen leeftijdsgroepen), was niet significant verschillend van de single dose T_{1/2}. De ongebonden fractie was vergelijkbaar tussen alle groepen.(16)

De farmacokinetiek van piroxicam (20 mg 1x daags) werd onderzocht in gezonde ouderen (n=11; 73 ±5 jaar; 25% vrouw) en gezonde jongeren (n=9; 27±4 jaar; 80% vrouw). De eliminatiehalfwaardetijd van multiple doses was respectievelijk 57 ±35 en 51 ±17 uur, niet significant verschillend.(17)

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

Piroxicam heeft een hoge eliminatiehalfwaardetijd, en interindividuele spreiding. Er zijn geen aanwijzingen voor accumulatie, mits de voorgeschreven doseringsintervallen in acht worden genomen.(5)

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?

Indien u ouder bent dan 70 jaar, kan uw arts wensen om de behandelingsduur tot een minimum te beperken en om u vaker te zien tijdens uw behandeling met piroxicam.

Gebruik dit geneesmiddel niet indien u ouder bent dan 80 jaar.

Maagzweren, perforaties of bloedingen in maag-darmstelsel, soms fataal, met name bij ouderen.

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter piroxicam.
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas piroxicam.
3. Ephorrapport NSAIDs.
4. Practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.
5. STOP criteria.
6. Husby G, Holme I, Rugstad HE, Herland OB, Giercksky K-E. A double-blind multicentre trial of piroxicam and naproxen in osteoarthritis. Clin Rheumatol 1986; 5, 84-91.
7. 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.
8. 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.
9. Morgan GJ, Poland M, DeLapp RE. Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in the elderly. Am J Med 1993 August 9;95(2A):19S-27S.
10. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. Ann Intern Med 1991;114:257-263.
11. Langman MJ, Weil J, Wainwright P et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1994;343:1075-1078.
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. Rugstad HE, Hundal O, Holme I, Herland OB, Husby G and Giercksky KE. Piroxicam and naproxen plasma concentrations in patients with osteoarthritis: Relation to age, sex, efficacy and adverse events. *Clin Rheumatol* 1986; 5(3): 389-398.
16. Karim A, Noveck R, McMahon FG, Smith M, Crosby S, Adams M and Wilton J. Oxaprozm and Piroxicam, Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs with Long Half-Lives: Effect of Protein-Binding Differences on Steady-State Pharmacokinetics. *Pharmacokinetics* 1997; 37: 267-278.
17. Rudy A, Figueroa NL, Hall SD and Brater DC. The pharmacokinetics of piroxicam in elderly persons with and without renal impairment. *Br J Clin Pharmac* 1994; 37: 1-5.
- 18.