

Piroxicam

Synonym:

4-Hydroxy-2methyl-N- (2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3 carboxamid-1,1 -dioxid

Chemische Formel:**Beschaffenheit:**

Weißes kristallines Pulver, das in Wasser und den meisten organischen Lösemitteln schlecht löslich ist. Wegen der enolischen Hydroxylgruppe an C₄ zeigt es schwach saure Reaktion; $pK_a = 5,1$. Molekulargewicht 331,3.

Verwendung:

Indikation: Entzündliche, degenerative und schmerzhafte Erkrankungen des Bewegungsapparates, wie chronische Polyarthrit, Arthrosen, Spondylitis ankylosans, Schulter-Arm-Syndrom, Ischialgien, Entzündungen der Sehnen und Sehnenscheiden, akuter Gichtanfall, posttraumatische und postoperative Schmerzzustände.

Gegenanzeigen: Magen-Darm-Ulcera; eine allergische Kreuzreaktion mit anderen nicht-steroidalen Antirheumatika ist möglich (z.B. Rhinitis, Asthma, Hautreaktionen); Schwangerschaft, Laktation, Kindheit. Bei eingeschränkter Herz-, Nieren- und Leberfunktion sind entsprechende Kontrollen erforderlich.

Vorkommen:

Rheumitin® (Krewel Meuselbach)
Brexidol® (Pharmacia & Upjohn)
durapirox® (durachemie)
Fasax® (BASF GEnemics)
Felden® (Mack/Pfizer)
Flexax® (TAD)
Jenapirox® (Jenapharm)
Pirobeta® (betapharm)
Piroflam® (Lichtenstein)
Piro-Phlogont® (Azuphaarma)
PIRO-Puren® (Isis Puren)
Pirohemm® (Hexal)
pirox® (ct-Arzneimittel)
Prä-Brexidol® (Pharmacia &c Upjohn)
Piroximerck® (Merck Generika)
Piroxicam® (Heumann)
Pharbital (Aliud Pharma)
Jenapharm (ratiopharm)
Stada (Verla)

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Piroxicam ist ein 1980 eingeführtes nicht-steroidales Antirheumatikum mit antiphlogistischer, analgetischer und antipyretischer Wirkung. Es ist ein Benzothiazinderivat (Oxicamderivat) aus der Substanzklasse der Oxicame. Obwohl chemisch mit keinem der bekannten Antirheumatika verwandt, zeigt es qualitativ das gleiche Wirkungsspektrum. Die genaue Wirkungsweise von Piroxicam ist noch nicht vollständig aufgeklärt, aber man nimmt an, daß Piroxicam an mehreren Stellen in den Entzündungsmechanismus eingreift. Es hemmt die Prostaglandin-Biosynthese und dadurch die erhöhte Plasmaexsudation und verstärkte Schmerzempfindlichkeit gegenüber Histamin und Bradykinin. Es vermindert die pathologisch erhöhte Zahl und die Migration und Chemotaxis polymorphkerniger Granulozyten und Monozyten und die Freisetzung lysosomaler Enzyme. Es wirkt antiproliferativ und bewirkt durch eine konzentrationsabhängige Hemmung der Kollagen-induzierten Thrombozyten-Aggregation eine Hemmung der Freisetzung weiterer Entzündungsmediatoren. Außerdem konnte ein Rückgang der Rheumafaktorsynthese nachgewiesen werden.

Interferenzen:

Durch die für Antirheumatika typische hohe Plasmaproteinbindung kann Piroxicam eine Verdrängung anderer stark proteingebundener Stoffe bewirken. Kein Anhalt ergab sich jedoch bisher für eine Wechselwirkung mit Antikoagulantien, Digitalispräparaten und Sulfonylharnstoff-Antidiabetika. Durch ASS wird der Blutspiegel von Piroxicam nicht beeinflusst, wegen der gleichsinnigen Nebenwirkungen sollten ASS und Piroxicam jedoch nicht kombiniert werden. Durch Eisenll-salze und aluminium- bzw. magnesiumhaltige Antazida wird die Bioverfügbarkeit von Piroxicam ebenfalls nicht beeinflusst.

Pharmakokinetik:

Piroxicam wird rasch und praktisch vollständig resorbiert und aus dem Plasma mit einer Halbwertszeit von 36-45 Stunden eliminiert. Anders als bei Retard-Präparationen sind auch nach 24 Stunden noch hohe Plasmaspiegel vorhanden. Die einmalige tägliche Verabreichung therapeutischer Dosen führt nach 5-7 Tagen zu einem Fließgleichgewicht mit Plasmakonzentrationen zwischen 3 und 7 Mikrogramm/ml, die zwischen den Einzelgaben über 24 Stunden aufrechterhalten werden. Bei weiterer Einnahme erfolgt keine Kumulation. Auch bei eingeschränkter Nierenfunktion (Serumkreatinin 3–4 mg %) bleibt der Plasmaspiegel im Normbereich und die Halbwertszeit unverändert.

Metabolismus und Ausscheidung:

Piroxicam wird stark metabolisiert; weniger als 5 % der Tagesdosis werden unverändert in Urin und Faeces ausgeschieden. Ein wichtiger Stoffwechselvorgang ist die Hydroxylierung des Pyridin-Ringes in der Seitenkette von Piroxicam mit nachfolgender Konjugation an Glukuronsäure und Ausscheidung im Urin.

Toxizität:*akute Toxizität:*

LD₅₀ oral (mg/kg)

Maus	360 (321-404)
Ratte	270 (231-316)
Hund	über 700

Chronische Toxizität:

Bei oralen Dosen von 0,3-10 mg/kg/d, d.h. bis zur 35 fachen humantherapeutischen Dosis, zeigten sich bei Ratte, Maus, Hund und Primaten die auch bei anderen Antirheumatika typischen Schädigungen: Papillennekrosen der Nieren und gastrointestinale Läsionen. Akute Überdosierungen von Piroxicam in suizidaler Absicht führten bei 56 bzw. 70 Kapseln zu folgenden klinisch unwesentlichen Erscheinungen: Somnolenz, Hämokultttest positiv, ohne Ulzeration, Hb-Ab fall von 13,2 auf 12,5% bei 70 Kapseln; RR-Anstieg auf 160/90 ohne neurologische Befunde bei 56 Kapseln.

Symptome:

Gastrointestinal: Übelkeit, Erbrechen, Magenblutungen, Ulcus

Zentralnervös: Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindel, Erregung

Renal: Knöchelödem infolge Natrium- und Wasserretention

Allergisch: Asthma, Hautreaktionen, in Einzelfällen auch z.B. Stevens-Johnson-Syndrom

Blutbild: Erniedrigung des Hämoglobin- und Hämatokritwertes

Serumwerte: Erhöhung der Transaminasen und des Harnstoffspiegels.

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ)

Gaschromatographie (quantitativ)

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz; ggf. Antazida.
Nierenschutz durch Alkalisierung mit Bikarbonat.

Besonderheiten:

Die nichtsteroidalen Antirheumatika wie Piroxicam waren am 28. September 1983 im BGA, Berlin, Gegenstand einer Sondersitzung zur Abwehr von Arzneimittelrisiken.

Piroxicam ist in Kapselform im Februar 1980, als Zäpfchen im August 1982 vom BGA für Deutschland zugelassen worden. Isoxicam ist seit 31. Mai 1983 auf dem Markt.

Anlaß zur Sondersitzung waren Meldungen über unerwünschte Nebenwirkungen, die dem Amt zwar nicht in der Zahl, wohl aber in der Schwere der einzelnen Wirkung über das Maß vergleichbarer nichtsteroidaler Antirheumatika hinauszugehen scheinen; dies gilt insbesondere für Piroxicam.

Die Zahl der Nebenwirkungen von Piroxicam läuft parallel der weiten Verbreitung von insgesamt 1,2 Milliarden Tagesdosen. Das Nebenwirkungsspektrum entspricht dem anderer Prostaglandinhemmer. Mit 17 Prozent ist die Nebenwirkungsrate insgesamt nicht höher als bei vergleichbaren Präparaten und sogar gegenüber Indometacin und Acetylsalicylsäure geringer. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hält jedoch die Tatsache, daß zwei Drittel der gemeldeten Magen-Darm-Schäden mit Blutungen, Ulkus und Perforation so schwer waren, daß Krankenhausaufenthalte und Noteingriffe erforderlich wurden, für sehr problematisch.

Ob die Schwere der Nebenwirkungen, wie die Hersteller und Sachverständige betonen, auf der Nichteinhaltung der Dosierungsvorschriften durch Arzt und eigenmächtige Patienten beruht oder aber auf Kumulation der toxischen Wirkung infolge der langen Halbwertszeit der Oxicame, ist offen.

Piroxicam zeigt große individuelle Streuungen in der Halbwertszeit, die zwischen 17 und 158 Stunden liegt, im Durchschnitt jedoch zwischen 30 und 60 Stunden angenommen werden muß. Für Isoxicam gelten mittlere Halbwertszeiten zwischen 23 und 35 Stunden.

Von den weltweit gemeldeten Todesfällen ist allerdings nur bei einer sehr geringen Zahl ein Zusammenhang mit der Einnahme von Piroxicam nachgewiesen. Inwieweit Kausalzusammenhänge zwischen Todesfällen und Arzneimittelleinnahme überhaupt nachzuweisen sind, wird versucht zu klären.

Literatur:

- ISHIZAKI, T., NOMURA, T., ABE, T.: Pharmacokinetics of Piroxicam. J. Pharmacokin. Biopharmac. 7 (1979), 369-381.
SCHIANTARELLI, P., ACERBI, D., BOVIS, G.: Some Pharmacokinetic Properties and Bioavailability by oral and Rectal Route of Piroxicam in Rodents and Man. Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 31 (1981), 92-97.
SCHIANTARELLI, P., CACEL, S.: Piroxicam - Pharmacologic Activity and Gastrointestinal Damage by Oral and Rectal Route. Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 31 (1981), 87-92.
TWOMEY, T. M., HOBBS, D. C.: Biotransformation of Piroxicam by Man. Fed. proc. 37 (1978), 271.
WISEMANN, E. H., CHANG, Y.-H., LOMBARDINO, J. G.: Piroxicam, a Novel Anti-inflammatory Agent. Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 26 (1976), 1300-1303.
WISEMANN, E. H.: Piroxicam: Theorie und Wirkungsweise. Akt. Rheumatol. 5 (1980), 1-8.