

Aus dem Klinikum Darmstadt
Medizinische Klinik III
Direktor : Prof. Dr. med. D. Höffler

**Zur Pharmakokinetik von Meloxicam
bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Andreas Schwarze
aus Darmstadt

Frankfurt am Main, 1998

Dekan : Prof. Dr. med. G. v. Jagow
Referent : Prof. Dr. med. D. Höffler
Koreferent 1 : Prof. Dr. med. H. Geiger
Koreferent 2 : Priv. Doz. Dr. med. S. Harder
Tag der mündlichen Prüfung : 09.11.1999

*Meinen Eltern
Christa und Karl-Heinz Schwarze
in Dankbarkeit gewidmet*

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. EINLEITUNG	
1.1 Geschichtliches zu rheumatischen Krankheiten	01
1.2 Das Krankheitsbild Rheuma	05
1.3 Entwicklung der medikamentösen Rheumatherapie	06
1.5 Allgemeine therapeutische Prinzipien	09
1.6 Wirkungen und Nebenwirkungen nichtsteroidaler Antirheumatika	10
1.7 Problemstellung	14
2. MELOXICAM - EIGENSCHAFTEN UND WIRKUNGSWEISEN	
2.1 Chemische und physikalische Eigenschaften	16
2.2 Wirkungsmechanismen	17
2.2.1 Entzündungshemmung	18
2.2.2 Effekte auf die Prostaglandin-Synthesehemmung	18
2.2.3 Antipyretische Eigenschaften	19
2.2.4 Analgetische Eigenschaften	19
2.2.5 Weitere zentrale Effekte	19
2.2.6 Gastro-intestinale Wirkungen	20
2.2.7 Auswirkungen auf die Nierenfunktion	20
2.2.8 Kardiovaskuläre Effekte	21
2.2.9 Langzeitwirkung	21
2.3 Pharmakokinetik	21
2.4 Toxizität und Nebenwirkungen	23

3.	MATERIAL UND METHODEN	
3.1	Studienteilnehmer	25
3.1.1	Auswahlkriterien	26
3.1.2	Erkrankungen der Teilnehmer	27
3.1.3	Begleitmedikationen	27
3.1.4	Vergleichsstudie - Controls	28
3.2	Untersuchungsdurchführung	29
3.2.1	Vorbereitung	29
3.2.2	Ablauf	30
3.2.3	Gewinnung der Proben	31
3.2.4	Bestimmung der Plasmakonzentration	32
3.2.5	Dokumentation	33
4.	ERGEBNISSE	
4.1	Plasmakonzentrationen bei terminal niereninsuffizienten Patienten	34
4.2	Plasmakonzentrationen bei gesunden Probanden	35
4.3	Pharmakokinetische Auswertungen	51
4.4	Laborwertveränderungen und Nebenwirkungen	59
5.	DISKUSSION	60
6.	ZUSAMMENFASSUNG	64
7.	LITERATURVERZEICHNIS	66
8.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	69
9.	DANKSAGUNG	70
10.	ERKLÄRUNG	71
11.	LEBENS LAUF	72

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AUC	Area under curve
AUC _{0-tf}	AUC zwischen 0 und dem letzten gemessenen Wert
AUC _{tf-∞}	AUC vom letzten gemessenen Wert bis Unendlich (extrapoliert)
AUC _{0-∞}	Gesamt AUC (extrapoliert)
BQL	Beyond quantification level
CL/f	Totalclearance (Dosis/AUC _{0-∞})
C _{max}	Maximale Konzentration
C _(tf)	Plasmakonzentration bei tf
g.mittel	Geometrischer Mittelwert
g.VK	Variationskoeffizient (St.abw./g.mittel)
max	Größter Wert
median	Medianwert
mg/kgKG	mg pro Kilogramm Körpergewicht
min	Kleinster Wert
mittel	Arithmetischer Mittelwert
MRT _{tot}	Mittlere Verweildauer berechnet nach Gibaldi
n	Gesamtzahl der Teilnehmer
n.HD	nach Hämodialyse
NSAID	Nichtsteroidale Antirheumatika
St.abw.	Standardabweichung
t _{1/2}	Eliminationshalbwertszeit
tf	Zeitpunkt des letzten bestimmten Wertes vor BQL
t _{max}	Zeitpunkt von C _{max}
VK	Variationskoeffizient (St.abw./mittel)
v.HD	vor Hämodialyse
V _z /f	Verteilungsvolumen CL/f / λ _z
λ _z	Terminale Eliminationskonstante

1. EINLEITUNG

1.1 Geschichtliches zu rheumatischen Krankheiten

Die Geschichte vom gelenkkranken Menschen, seinen Schmerzen und Nöten, seiner Angst vor der Verkrüppelung und von den Mühen der Ärzte, seine Leiden zu erkennen und zu mildern, unterscheidet sich selbstverständlich nicht grundlegend von der Geschichte anderer Krankheiten. Es ist eine Geschichte vom Ringen mit Schmerzen, Siechtum und Tod, die Geschichte eines Kampfes mit Siegen und Niederlagen, mit schmachlichem Versagen und glänzenden



Abbildung 1/1: Der Gelenkschmerz

Triumphen.

Die Krankheiten des Bewegungsapparates waren trotz ihres Massenvorkommens lange Zeit ein Stiefkind der medizinischen Forschung. Dabei ist die Geschichte der Gelenkerkrankungen so alt wie die Menschheit selbst. Arthritis und Arthrose haben ihre Spuren bereits an den Skeletten der Vor- und Frühmenschen hinterlassen. Sie finden sich an den kunstvoll präparierten Mumien der ägyptischen Pharaonen ebenso wie an den eingeschränkten Skeletten der Fellachen und Sklaven.

Die medizinische Behandlung prähistorischer Gelenkkranker war nicht nur von Aberglauben und Magie beherrscht. Es wurden auch praktische und empirische Heilmethoden angewendet, wie wir sie bei den früheren und heute noch lebenden Naturvölkern finden. In erster Linie wurden Wärmeanwendungen und Therapien mit verschiedenen Heilkräutern durchgeführt. Grundelement der Behandlung war und blieb aber bis in die

Neuzeit die Ableitung der verderbten und schädlichen Körpersäfte aus den kranken Organen auf dem Weg der Ausleerung.

Dazu dienten Purgieren, Bluten und Erbrechen, Schröpfen und vor allem die Revulsion, d.h. die Ableitung auf die Haut durch künstliches Verursachen von Hyperämie, Blutergüssen und Blasen in und auf der Haut.

Ohne Zweifel hat sich dieser Therapiegedanke sehr lange in der Schulmedizin und bis heute in der Anwendung zahlreicher Volksheilmittel erhalten. Sei es nun der Rheumatee, der Teufelskrallenaufguß, das brennende Zugpflaster, der hitzige Tigerbalsam oder die kühlende Ziegenbutter und das Murmeltierfett.

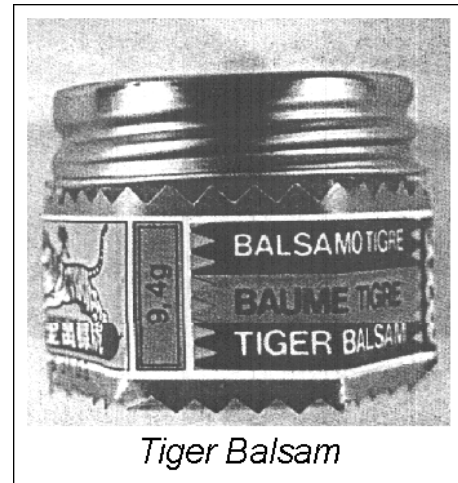


Abbildung 1/2 : Tiger Balsam

Zahllose paramedizinische, zum Teil magische Praktiken, die eh und jeh, heute wie einst der wissenschaftlichen Heilkunde vorausgingen, kamen zur Anwendung.

Mit der hippokratischen Medizin beginnt in Griechenland der erste Aufbruch



Galen

Abbildung 1/3 : Galen, 129-199 n. Chr.

des Menschengestes zu einer vernünftigen schöpferischen und diskutablen Medizin. Hippokrates hat erstmalig den akuten Gelenkrheumatismus und das rheumatische Fieber beschrieben und diese eindeutig gegen die Gicht abgegrenzt. Er bezeichnete alle Gelenkkrankheiten als Arthritis. Den Begriff Rheuma kannte er nicht. Erst im 2. Jahrhundert nach Christus faßte der römische Arzt Galen unter Arthritis sämtliche Entzündungen der Gelenke zusammen. Die Bezeichnung „Rheumatismus“ prägte er für

die schmerzhafteste Manifestation an den Weichteilen und inneren Organen. Selbständig wurde der Rheumabegriff erst durch den Pariser Arzt Guillaume de Baillou im 16. Jahrhundert. Er beschrieb den Rheumatismus als eine durch herumziehende Schmerzen gekennzeichnete Krankheit und grenzte ihn damit gegen den Katarrh ab. Ende des 17. Jahrhunderts differenzierte der englische Arzt Sydenham präzise zwischen der Podagra und dem chronischen Gelenkrheumatismus. 1802 wurde dann durch einen weiteren englischen Arzt, William Heberden, die Polyarthrose der Fingergelenke mit den klassischen Knoten, welche heute noch nach ihm benannt sind, beschrieben. Aber erst etwa 100 Jahre später erfolgte durch den Internisten Friedrich von Müller auf dem



*Abbildung 1/4 : Rheumatherapie im Mittelalter
Eine Mischung von physikalischen Maßnahmen
und Sinnenfreuden*

17. internationalen Internistenkongreß in London die klare klinische Trennung zwischen den entzündlichen Arthritiden und den degenerativen Arthrosen. Das Krankheitsbild der chronischen Polyarthritits wurde erstmalig in der klassischen Form 1853 von Jean-Martin Charcot in Paris beschrieben. 1859 bezeichnete sie der Engländer Caro als „rheumatoid arthritis“.

Mit der Entdeckung und Verbreitung der Salizylsäure bzw. der Acetylsalizylsäure bekam die Rheumatherapie einen neuen Aufschwung und im 20. Jahrhundert entwickelte sich dann durch diese verbesserten Therapieansätze sehr rasch die Spezialwissenschaft Rheumatologie.

Die systematische Lehre von den rheumatischen Erkrankungen begann sich zu entwickeln. Sie beruhte auf klinischen, morphologisch-pathologischen und biochemischen Erkenntnissen und war bemüht, Wesen und Pathogenese der Krankheiten des sogenannten rheumatischen Formenkreises zu bestimmen und zu klären. 1928 erfolgte die Gründung der internationalen Rheumaliga.

Aber noch Anfang des 20. Jahrhunderts entwickelten sich hypothetische und teilweise absurde Ideen zur Ätiopathogenese der rheumatischen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen. So zum Beispiel die im Jahre 1909 durch Pässler entwickelte Fokalthherapie, welche auf der Annahme basierte, es bestünde ein Zusammenhang zwischen einer im Körper ablaufenden Herdinfektion und der Entwicklung akuter und chronischer rheumatischer Krankheitserscheinungen. Unter dem Schlagwort Fokussanierung verloren tausende von Patienten, vor allem solche mit diagnostisch ungeklärten Gelenkleiden, ihre Zähne, Tonsillen, Gallenblasen und anderweitige Organe. Inzwischen hat die moderne Grundlagenforschung ihr Hauptgewicht auf die Immunologie und die enzymatische Biochemie verlagert.

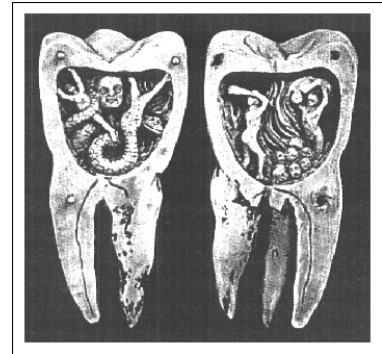


Abbildung 1/5 : Fokalthherapie

Die rheumatischen Krankheiten sind weltweit verbreitet. Sie finden sich in den unterschiedlichsten klimatischen Regionen. Sie betreffen alle menschlichen

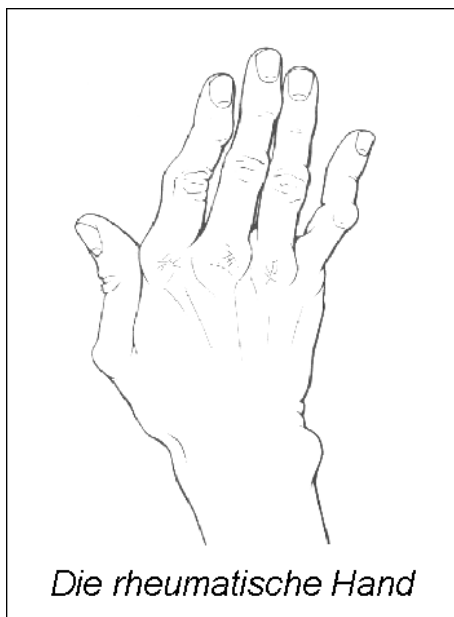


Abbildung 1/6 : Die rheumatische Hand

Rassen gleichermaßen und befallen Menschen jeglichen Lebensalters. Mit zunehmender Überalterung der Bevölkerung nehmen auch die degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen zu. So sind nach dem 65. Lebensjahr bei etwa 59 % der Männer und bei etwa 39 % der Frauen beträchtliche radiologische Veränderungen an der Lendenwirbelsäule festzustellen.

Die Ätiologie der chronischen Polyarthritits ist immer noch unbekannt. Die immunologischen Veränderungen können durch multiple Faktoren eingeleitet werden.

Die Prävalenz der chronischen Polyarthrit in der Gesamtbevölkerung beträgt etwa 1 %. Sie nimmt bei Männern und Frauen mit dem Alter zu und ist nach dem 65. Lebensjahr am größten. Das Hauptmanifestationsalter liegt um das vierte und fünfte Lebensjahrzehnt. Frauen erkranken etwa 2 - 3 mal häufiger an einer aktiven chronischen Polyarthrit nach den ARA-Kriterien als Männer (1). Zudem sind die radiologischen Veränderungen schwerer. Rheumafaktoren kommen bei Männern und Frauen gleich oft vor.

1.2 Das Krankheitsbild Rheuma

Der symptomatologische Begriff Rheumatismus bezeichnet schmerzhafte und funktionsbeeinträchtigende Zustände des Muskel-Skelett-Systems unter Einschluß

Kriterien der American Rheumatism Association (ARA-Kriterien) zur Diagnose der chronischen Polyarthrit

- 1) Morgensteifigkeit
- 2) Bewegungsschmerz oder Schwäche, wenigstens in einem Gelenk
- 3) Schwellung oder Ergußbildung in wenigstens einem Gelenk
- 4) Schwellung oder Ergußbildung in wenigstens einem anderen Gelenk nach einem symptomfreien Intervall von maximal 3 Monaten
- 5) Symmetrie der Gelenkschwellung
- 6) Subkutane Knoten über knöchernen Prominenzen, Strecksehnen oder in Gelenknähe
- 7) Typische Röntgenveränderungen bei entzündlicher perivaskulärer Osteoporose (arthrotische Röntgenzeichen schließen eine c.P. nicht aus)
- 8) Positiver Rheumafaktor im Serum
- 9) Schwache Muzinflockung des Gelenkhöhlenexsudats nach Zugabe von Essigsäure
- 10) Histologische Veränderungen der Synovialmembran wie bei chronischer Polyarthrit (villöse Hypertrophie, Synovialzellproliferation, lympho-plasmazelluläre Infiltrate, Fibrinexsudate innerhalb oder auf der Synovialmembran)
- 11) Charakteristische feingewebliche Veränderungen eines Rheumaknotens, unabhängig von der Entnahmestelle

Abbildung 1/7 : ARA-Kriterien der chronischen Polyarthrit

der sie begleitenden oder auch isoliert auftretenden Vorgänge an anderen Organsystemen (2). Der Begriff Rheuma ist somit keine Diagnose, sondern stellt einen Symptomenkomplex dar, der sich entsprechend der rheumatologischen Anamnese und Klinik, rheumaradiologischen Befunden sowie der Laborparameter

klassifizieren läßt. Ein diese unterschiedlichen Krankheitsbilder verbindendes, aber keineswegs obligates klinisches Symptom ist der Gelenkschmerz, der in vielen Fällen jedoch lediglich als ein Symptom einer generalisierten Erkrankung angesehen werden muß. Er beruht auf entzündlichen Veränderungen meist mehrerer kleiner und großer Gelenke in häufig symmetrischem Befall.

Es wird angenommen, daß ein immun-pathologischer Mechanismus die Krankheit auslöst und ihren Verlauf unterhält. Es kommt zu einer Entzündung der Synovialmembran, in deren Folge Antigene und Autoantikörper freigesetzt werden, welche das entzündliche Geschehen vorantreiben. Der Verlauf ist zumeist chronisch progredient, wobei akute Schübe mit Zeiten klinischen Stillstandes spontan wechseln können.

Neben Anamnese und klinischer Symptomatik liefern Labor- und Röntgenuntersuchungen weitere diagnostische Hinweise. Als Beispiele seien die Beschleunigung der BSG und die Erhöhung bzw. Erkennung der anderen unspezifischen Entzündungszeichen genannt, die Erniedrigung des Fe- und Erhöhung des Cu-Spiegels im Serum, die normo- oder hypochrome Anämie und die Erhöhung der alpha-2-Fraktion, evtl. auch der gamma-Globuline. Typisch, aber nicht krankheitsspezifisch ist der Nachweis von sogenannten Rheumafaktoren. Sie reagieren auf zahlreiche Antigendeterminanten, besonders aber auf den Fc-Teil von körpereigenen Immunglobulinen. Rheumafaktoren können allen Immunglobulinklassen angehören. Mit den üblichen serologischen Methoden, dem Latex-Test und dem Waaler-Rose-Test, werden jedoch nur Rheumafaktoren der IgM-Klasse erfaßt (3).

1.3 Entwicklung der medikamentösen Rheumatherapie

Bis zum Ende des 19. Jahrhunderts war die medikamentöse Behandlung der Gelenkkrankheiten unbedeutend und ungenügend. Man stützte sich in erster Linie auf Wärmeanwendungen und Heilkräuter. Bis heute gibt es keine kausal heilenden Medikamente für die rheumatischen Krankheiten. Dank der pharmazeutischen Forschung ist jedoch im Laufe der Jahre eine enorme Arzneimittelvielfalt entstanden, mit deren Hilfe die Leiden des Rheumatikers nicht nur gelindert, sondern auch in ihrem zerstörerischen Verlauf zumindest verlangsamt werden können.

Im Jahre 1877 berichtete Fritz Stricker im 1. Heft der Berliner klinischen Wochenschrift über erstaunliche Heilerfolge mit Salizylsäure bei akutem Gelenkrheumatismus. Am 10. Oktober 1897 gelang dann dem Chemiker Felix Hoffmann in den Laboratorien von Bayer die Herstellung chemisch reiner und haltbarer Acetylsalizylsäure. Sie wurde unter dem Namenszeichen „Aspirin“ in den Handel eingeführt. Endlich wird der gequälte Gelenkranke mehr und mehr Nutznießer einer verfeinerten Diagnostik und einer breitbasigen, wirksameren Therapie.

In das 20. Jahrhundert fallen dann die Entdeckungen und Anwendungen der Goldsalze, der Antibiotika, der Antimalariamittel, der Immunsuppressiva, der Zytostatika und der Kortikosteroide, eingeführt durch Kendall im Jahre 1949. Drei Jahre zuvor erfolgte die Entdeckung der Phenylbutazone. 1960 wurden die Mefenamate und



Abbildung 1/8 : Aspirin

das Indometacin entdeckt. Die letztgenannten Substanzen erwiesen sich als brauchbare Mittel bei einer Reihe arthritischer Beschwerden, einschließlich der Gichtarthritis und der Chondrokalzinose. Diese Mittel wurden unter dem Oberbegriff der nichtsteroidalen, entzündungshemmenden Mittel (NSAID) zusammengefaßt. Andere Mittel aus dieser Reihe sind Naproxen, Tolmetin, Fenoprofen, Ibuprofen, Diclofenac, Piroxicam und Sulindac.

Der Begriff „Basistherapie“ beschreibt eine wesentliche Therapieform, welche parallel zur symptomatischen Therapie eingesetzt wird. Sie soll auf eine Blockierung oder Verlangsamung der progredienten Zerstörung des artikulären Bindegewebes ausgerichtet sein .

Unter den Begriff Basismedikamente fallen in der Rheumatherapie, vor allem aber in der Therapie der chronischen Polyarthritits, Substanzen, welche neben der als rein symptomatisch verstandenen analgetischen und antiphlogistischen

Wirkung zwar nicht auf die Ursache, möglicherweise aber auf die pathogenetische Basis der rheumatischen Entzündungsprozesse gerichtet sein könnten.

Alle Basismedikamente der Rheumatherapie haben eine lange Geschichte. Als erste Substanz wurde 1927 das Gold, welches seit 1894 aus der Tuberkulosetherapie (4) bekannt war, zur Therapie verschiedener, nicht näher definierter Arthritiden eingesetzt. Seit 1929 fand es dann zunehmend Einzug in die Therapie der chronischen Polyarthritiden (5). Unter einer Gabe von Goldsalzen im Frühstadium des Krankheitsprozesses wurden volle Remissionen beobachtet. Da es bei ihrer Anwendung relativ häufig zum Auftreten toxischer Nebenwirkungen kam, wurden diese nur noch eingesetzt, wenn alternative Substanzen zu keiner Besserung führten oder nicht vertragen wurden.

Antimalariamittel wurden neben der ursprünglichen Indikation 1951 in die Therapie des Lupus erythematoses disseminatus und 1952 in die Therapie der chronischen Polyarthritiden (6) eingeführt.

Penicillamin wurde als ein Bestandteil des Penicillinmoleküls im Urin von Penicillin-behandelten Patienten entdeckt. Wegen seiner chelatbildenden Eigenschaften wurde es 1956 in die Therapie des Morbus Wilson eingeführt, 1963 in die Therapie der Zysteinurie und schließlich 1963 in die Therapie der chronischen Polyarthritiden.

Sulfasalazin wurde 1942 für die Therapie der Colitis ulcerosa und der chronischen Polyarthritiden konstruiert und eingeführt (7).

Alle Basistherapeutika wurden also vorher oder gleichzeitig auch bei anderen Indikationen eingesetzt. In ihrer langen Geschichte erlebten sie immer wieder Höhen und Tiefen, was eindrucksvoll am Beispiel der Goldtherapie zu erkennen ist, welche Ende der 40er Jahre mit dem Beginn der Kortisontherapie deutlich an Stellenwert verlor.

1.5 Allgemeine therapeutische Prinzipien

Die einzelnen Arzneimittel und Arzneimittelgruppen zur Therapie der Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises unterscheiden sich in ihrer Wirkstärke, ihrer Wirkweise, ihrer Latenzzeit und in ihren Nebenwirkungen und müssen oftmals kombiniert angewendet werden. Bei leichten bzw. anfänglichen Entzündungsaktivitäten reichen oft nichtsteroidale Antirheumatika aus. Bei stärkerer Aktivität können sie mit Kortikosteroiden kombiniert werden, wobei die Steroiddosis so niedrig wie möglich gehalten werden sollte.

Bei der progredienten chronischen Arthritis werden Basistherapeutika mit nichtsteroidalen Antirheumatika kombiniert. Bei immunologisch bedingten Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises mit starker Aktivität müssen zusätzlich Immunsuppressiva eingesetzt werden.

Die Behandlung von rheumatischen Gelenkerkrankungen umfaßt neben der medikamentösen Therapie auch eine Reihe anderer medizinisch-chirurgischer Maßnahmen.

Zur Linderung von Gelenk-, Sehnen- oder Muskelbeschwerden tragen unterstützende Maßnahmen wie Ruhigstellung, Wärme- oder Kälteanwendung, aktive und passive Bewegungsübungen, elastische Stützen, Massagen, Zugbehandlung, Hydrotherapie, Ultraschall, Psychotherapie und Akupunktur bei. Aber auch die rekonstruktive, orthopädische Chirurgie, besonders der Hüft- und Fingergelenke, aber in einigen Fällen auch der Schulter-, Ellenbogen- und Kniegelenke, kann Besserung oder Heilung bringen. Es werden präventive Operationsverfahren, wie zum Beispiel die Gelenksynovektomie und die Tenosynovektomie, oder rekonstruktive Operationsverfahren, wie zum Beispiel die Resektionsarthroplastik, die Gelenkendoprothese, die Arthrodesse und die Sehnenrekonstruktion durchgeführt.

1.6 Wirkungen und Nebenwirkungen nichtsteroidaler Antirheumatika

Nach Schätzungen werden Nichtsteroidale Antirheumatika weltweit von mehr als 30 Millionen Menschen täglich konsumiert. 40 % dieser Patienten sind älter als 60 Jahre. Mittlerweile sind die NSAID's die am meisten verwendeten Arzneimittel, vor allem in der Langzeittherapie (9).

Sie wirken nicht kausal, sondern beeinflussen vielmehr eine Reihe von Faktoren, die am Entzündungsprozeß beteiligt sind. Sie hemmen auf unterschiedlichen Stufen die Synthese von Prostaglandinen, welche als Mediatoren Vasodilatation, Ödeme, Leukozytenemigration und Schmerz bewirken. Die Konzentration der Prostaglandine steigt bei Entzündungsvorgängen an. Die Wirkung der einmal gebildeten Prostaglandine wird im Allgemeinen durch die nichtsteroidalen Antirheumatika - mit Ausnahme einiger Anthranilsäurederivate - nicht antagonisiert. Die Synthesehemmung erfolgt bevorzugt durch die Beeinflussung des

Arachidonsäure-Metabolismus, im Wesentlichen über die Hemmung der Cyclooxygenasen und damit der Prostaglandinsynthese oder der Lipoxigenasen und damit der

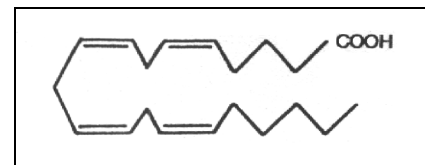


Abbildung 1/9 : Arachidonsäure

Leukotriensynthese. Die Arachidonsäure ist eine vierfach ungesättigte C20-Fettsäure und ein regelmäßiger Baustein der Phospholipide in Zellmembranen. Sie wird durch die Phospholipase A₂ freigesetzt. Durch die Hemmung der Cyclo- bzw. Lipoxigenasen stabilisieren die nichtsteroidalen Antirheumatika Lysosomenmembranen und inaktivieren die lysosomalen Enzyme, welche zu den rheumatischen Gewebeläsionen führen. Zusätzlich dämpfen die NSAID's die Histaminliberation. Neben diesen antiphlogistischen Wirkungen verfügen sie über eine unterschiedlich stark ausgeprägte analgetische Potenz.

Die Wirkung der nichtsteroidalen Antirheumatika ist durch einen raschen Wirkungseintritt und einen im Vergleich zu den Basismedikamenten fehlenden Langzeiteffekt charakterisiert.

Mit Ausnahme der Oxicame und der Phenylbutazone sind die Halbwertszeiten der nichtsteroidalen Antirheumatika relativ kurz (unter 10 Stunden). Die Halbwertszeit für Oxicame wie Piroxicam und Tenoxicam wird mit 40 bzw. 70 Stunden angegeben (8). Die Halbwertszeit der Phenylbutazone liegt ebenfalls bei ca. 70 Stunden. Durch die kurzen Halbwertszeiten eignen sich die nichtsteroidalen Antirheumatika zur individuellen Anpassung an die Symptomatik des Patienten sowohl im Tages- als auch im Langzeitverlauf.

Die Verträglichkeit ist zwischen den einzelnen Pharmaka, aber auch individuell recht unterschiedlich. Die Magenverträglichkeit ist bei allen Antirheumatika, wenn auch in unterschiedlichem Maße, relativ schlecht. Durch die ihnen gemeinsame Hemmung der Prostaglandin- und Mucopolysaccharidsynthese

Durch NSAR beeinflusste biologische Prozesse

- Prostaglandinsynthese
- Leukotriensynthese
- Superoxidbildung
- Freisetzung lysosomaler Enzyme
- Neutrophilenaggregation
- Funktion der Zellmembran
- Lymphozytenaktivierung
- Knorpelstoffwechsel

NSAR-Nebenwirkungen

- Gastrointestinal
- Renal
- Haut
- ZNS
- Blutbild
- Leber

verhindern sie den hemmenden Effekt der Prostaglandine, vor allem des E-Typs, auf die Produktion von Salzsäure und Magensaft und verhindern damit die Produktion des wesentlichsten Bestandteiles des Magensaftes, die gastrale Produktion der Mucopolysaccharide. Durch diesen hemmenden Effekt entsteht ein Ungleichgewicht zwischen schützenden und aggressiven Faktoren und es kommt zu Schleimhautläsionen bis hin zu Ulzerationen mit positivem

Nachweis von Blut im Stuhl. Klinisch kann sich dies in Unverträglichkeiten bis hin zu akut lebensbedrohenden Ulcusperforationen äußern.

Abbildung 1/10 : Wirkungen und Nebenwirkungen

Laut verschiedener Studienergebnisse entwickeln 22 bis 68 % der Patienten unter NSAID-Langzeitanwendung Mukosa-Erosionen, peptische Ulcera, Blutungen oder Perforationen (9).

Die NSAID-induzierte Gastropathie unterscheidet sich von der klassischen Ulcuskrankheit. Die Mukosaschäden treten hauptsächlich im Magen (20-25 %) auf (37), sie sind nicht säureabhängig und meist asymptomatisch. So bleiben die Ulcera bei bis zu 70 % der Fälle symptomlos, da die NSAID's durch ihre analgetische Wirkung den Ulcusschmerz, welcher normalerweise schnell zur Diagnosefindung führt, maskieren. Meist sind die entstandenen Magenulcera Zufallsbefunde bei der Endoskopie (10) oder sie manifestieren sich erstmalig in

Form von Komplikationen wie z.B. Magenblutungen oder einer akuten Magenperforation. Frauen zeigen eine höhere Anfälligkeit für Magenulcera als Männer.

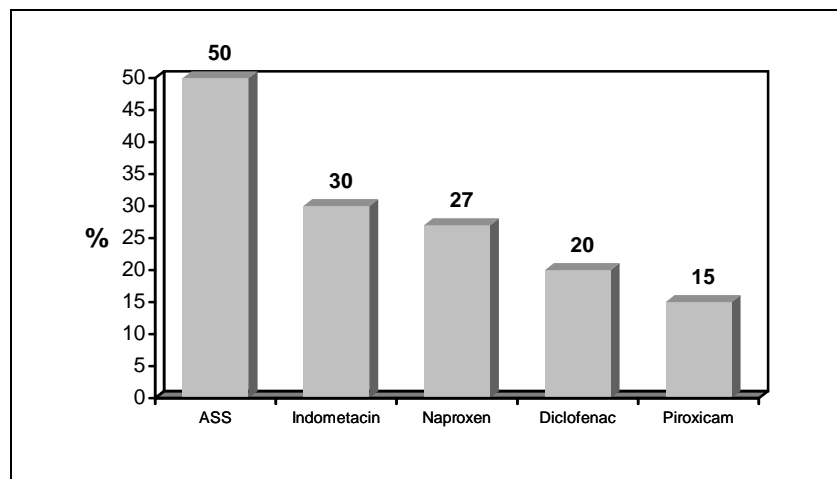


Abbildung 1/11 : Häufigkeit des Auftretens gastrointestinaler Läsionen bei Einnahme von NSAR (nach Rösch, Z. Gastroent. 27, 1989) (38)

Durch konsequente und adäquate Prophylaxemaßnahmen mittels oraler Substitution synthetischer Prostaglandine kann das Risiko des komplizierten NSAR-Ulcus um 50% reduziert werden (37).

Am schlechtesten ist die Magenverträglichkeit bei dem ältesten nichtsteroidalen Antirheumatikum, der Acetylsalizylsäure.

Aufgrund gastro-intestinaler Nebenwirkungen brechen 10 % der Patienten die NSAR-Behandlung ab.

Zentralnervöse Wirkungen in Form von Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrtheit bis hin zur Beeinträchtigung der Reaktionsfähigkeit kommen bei vielen Antirheumatika in unterschiedlicher Ausprägung vor. Besonders häufig

treten diese bei Indometacin, aber auch bei Azapropazon, Nifluminsäure und Flufenamin auf.

Schwere Nebenwirkungen, wie etwa am hämatopoetischen System oder an der Leber, sind selten, nehmen aber bei alten Menschen gelegentlich einen letalen Ausgang.

Da die nichtsteroidalen Antirheumatika alle eine hohe Plasmaeiweißbindung besitzen, besteht generell die Möglichkeit der Interaktion durch kompetitive Verdrängung anderer Substanzen, welche ebenfalls eine hohe Plasmaeiweißbindung besitzen.

1.7 Problemstellung

Seit der Entdeckung und Einführung von Indometacin haben die Aryl-essig und -propionsäuren immer wieder strukturelle Optimierungen zu neuen klinisch effektiven Wirkstoffen erfahren. Darunter war Piroxicam das erste nichtsteroidale Antirheumatikum aus der Reihe der Oxicame, welches therapeutisch eingesetzt wurde. Die extrem lange Halbwertszeit von Piroxicam und Tenoxicam und die hohen Nebenwirkungsraten beider Substanzen zeigten, daß eine Optimierung notwendig war, um die Toleranz durch den Patienten und damit auch die Effektivität der Therapie zu steigern. Man suchte nach einer Substanz, welche unter einer einmaligen Einnahme am Tag möglichst zügig zur Bildung des steady state der Plasmaspiegel führt.

Dies führte zur Entwicklung von Meloxicam. Meloxicam hemmt die Cyclooxygenase 2 deutlich stärker, als die Cyclooxygenase 1 (11). Die Cyclooxygenase 2 ist ein Isoenzym, welches nur von Entzündungszellen freigesetzt wird, während die Cyclooxygenase 1 auch in vielen Geweben, zum Beispiel Magenschleimhaut und Niere, freigesetzt werden kann (15). Im Vergleich zu anderen nichtsteroidalen Antirheumatika hemmt Meloxicam damit die cytoprotektive Funktion der Arachidonsäuremetaboliten, welche durch die Cyclooxygenase 1 in der Magenschleimhaut oder als PGE₂ in der Niere entstehen, deutlich geringer (11,15).

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften von Meloxicam bewirken eine angemessene Verteilung im entzündeten Gewebe und erlauben eine bessere Toleranz bei intramuskulärer und intravenöser Injektion. Zusätzlich ist die intrinsische Aktivität von Meloxicam deutlich höher als von Piroxicam, das Auftreten ulcerogener Effekte ist im Tierexperiment an Ratten dagegen deutlich geringer.

Um Sicherheit beim Einsatz von Meloxicam bei eingeschränkter Nierenfunktion, bei Patienten mit Nierenerkrankungen und bei alten Patienten

zu gewährleisten, ist es wichtig zu wissen, wie weit sich die Pharmakokinetik von Meloxicam bei eingeschränkter Nierenfunktion ändert.

Im Rahmen der vorliegenden Studie galt es, folgende Fragen zu beantworten :

- 1) Wie wird die Pharmakokinetik bei einmaliger oraler Gabe von Meloxicam durch eine terminale Niereninsuffizienz beeinflusst ?
- 2) Bestehen bei einmaliger oraler Gabe klinisch relevante Unterschiede im Vergleich mit gesunden Probanden?
- 3) Wie muß Meloxicam bei terminaler Niereninsuffizienz dosiert werden ?
- 4) Wie verträglich ist Meloxicam bei einmaliger oraler Gabe ?
- 5) Inwieweit ist Meloxicam dialysierbar ?

AUC, C_{\max} , t_{\max} und CL/f wurden bei terminal niereninsuffizienten Patienten und bei gesunden Probanden vergleichend bestimmt, berechnet und mit Konfidenzintervallen dargestellt.

λ_z , $t_{1/2}$, MRT_{tot} und V_z/f wurden bestimmt bzw. berechnet.

Klinische Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck und Nebenwirkungen wurden erfaßt und kontrolliert.

2. MELOXICAM - Eigenschaften und Wirkungsweisen

2.1 Chemische Eigenschaften

Meloxicam ist ein neues, nichtsteroidales Antirheumatikum aus der Reihe der Oxicame, welches in den Laboratorien der Dr.Karl Thomae GmbH, einer Tochter der Boehringer Ingelheim, entwickelt wurde. Die Substanzbezeichnung für Meloxicam lautet UH-AC 62 XX und trägt die chemische Bezeichnung 4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Die chemische Struktur von Meloxicam stellt sich wie folgt dar :

Meloxicam (UH-AC 62 XX)

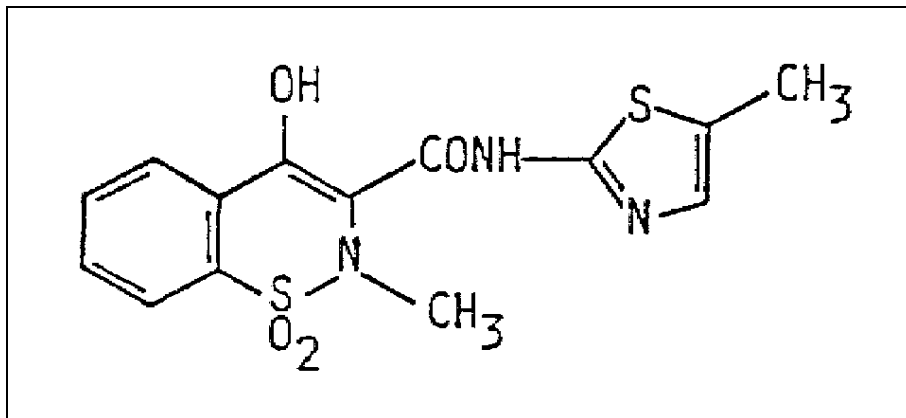


Abbildung 2/1 : Strukturformel von Meloxicam

Summenformel : $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$

Molekulargewicht : 351.4

Schmelzpunkt : 264 °C

Die Substanz ist kristallin und leicht gelblich gefärbt.

Meloxicam ist eine Enolsäure, deren Löslichkeit pH-abhängig ist. In Pufferlösungen mit pH = 7 ist die Verbindung gut löslich (323 mg/l). Der pK_a -Wert liegt bei 4.3. Der Verteilungskoeffizient $\log P$ beträgt -0.04 (n-Octanol/Pufferlösung pH 7.4). Es erfolgt also eine nahezu ausgeglichene Verteilung der Substanz zwischen fett- und wasserlöslichen Kompartimenten. Für die Bestimmung der Löslichkeit in in-vitro-Studien wurde das Natriumsalz (UH-AC 62 Na) benutzt. Für die klinischen Studien wurde die Enolsäure Meloxicam (UH-AC 62 XX) verwendet.

2.2 Wirkungsmechanismen

Das pharmakologische Wirkungsprofil unterscheidet sich in einigen Punkten

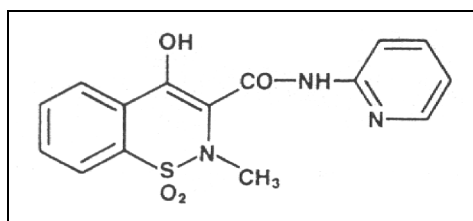


Abbildung 2/2 : Piroxicam

von denen der älteren, nichtsteroidalen Antirheumatika. Die größte Ähnlichkeit besteht zu Piroxicam. Verglichen mit den herkömmlichen nichtsteroidalen Antirheumatika sind die Oxicame relativ schwache Hemmer der

Prostaglandinsynthese. Im Vergleich mit den anderen Oxicamen hemmt Meloxicam die Cyclooxygenase 2 stärker als die Cyclooxygenase 1(11). Dies unterscheidet Meloxicam von den anderen NSAID's. Die zur Hemmung der Cyclooxygenasen notwendigen Konzentrationen liegen in vitro bei Meloxicam deutlich niedriger als bei Piroxicam.

Im Gegensatz zu den klassischen nichtsteroidalen Antirheumatika hemmen Piroxicam und Meloxicam im Rattenversuch nicht nur die rheumatischen Entzündungssymptome, sondern sie wirken der Knochen- und Knorpeldestruktion radiologisch nachweisbar entgegen und mindern die systemischen Veränderungen im Rahmen der immunologisch induzierten Entzündungsreaktion. Hierunter fallen insbesondere die Splenomegalie und die Serum-Eiweiß-Zusammensetzung sowie die Erhöhung der Blutkörper-

senkung. Die hierfür notwendigen Dosierungen liegen bei Piroxicam im Vergleich zu Meloxicam deutlich höher (12).

2.2.1 Entzündungshemmung

Im Unterschied zur Mehrzahl der nichtsteroidalen Antirheumatika wirkt Meloxicam nicht nur über eine Hemmung der Prostaglandinsynthese, sondern zusätzlich über eine Hemmung der Leukozytenmigration und eine Beeinflussung der Leukozytenfunktion.

Der antiphlogistische Effekt von Meloxicam wurde im Tierexperiment an Ratten untersucht (13). Anhand von Carrageen - induzierten Ödemen am Hinterlauf wurde die antiphlogistische Wirkung verschiedener oral applizierter nichtsteroidaler Antirheumatika im Vergleich zu einer Kontrollgruppe überprüft. Die mit Meloxicam behandelten Tiere zeigten weniger ausgeprägte Entzündungsreaktionen als die mit Piroxicam, Indomethazin, Naproxen, Diclofenac oder ASS behandelten Tiere. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in einer Studie mit Kaolin - induzierten Ödemen erreicht (14).

Bei arthritischen Ratten wurden diese Effekte genauer untersucht. Nach subplantarer Injektion von abgetötetem Mycobakterium butyricum wurden die Tiere über drei Wochen mit verschiedenen, nichtsteroidalen Antirheumatika behandelt. Der Erfolg der oral applizierten Medikation wurde anhand der Volumenbestimmung der Hinterläufe mittels Plethysmographie ermittelt, Knochen- und Knorpelzerstörungen wurden beurteilt und BSG und Milzgewicht wurden bestimmt (12,14).

Auch hier zeigte Meloxicam bessere Erfolge als die zu vergleichenden Substanzen Piroxicam und Diclofenac. Es linderte nicht nur die Schwellung, sondern minimierte auch die Schäden an Knorpel und Knochen.

2.2.2 Effekte auf die Prostaglandin - Synthesehemmung

Seit 1971 bezieht man die antiexsudativen, peripher analgetischen und antipyretischen Wirkungen der nichtsteroidalen Antirheumatika sowie die

Nebenwirkungen an Niere und Gastrointestinaltrakt auf die Prostaglandin-Synthesehemmung. Der Grad der Synthesehemmung wurde an verschiedenen NSAID's in vitro vergleichend untersucht (14). Dabei zeigte Meloxicam die größte Hemmwirkung auf die Prostaglandinbiosynthese.

2.2.3 Antipyretische Eigenschaften

Meloxicam senkt pyrogeninduziertes Fieber ähnlich der anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (14), wirkt allerdings bei Normothermie nicht weiter temperatursenkend. Wie bei den anderen nichtsteroidalen Antirheumatika ist der antipyretische Effekt nur relativ schwach ausgeprägt.

2.2.4 Analgetische Eigenschaften

Zentrale analgetische Wirkungen konnten bisher für nichtsteroidale Antirheumatika nicht nachgewiesen werden.

Meloxicam zeigt unter experimentellen Bedingungen im Tierversuch vergleichsweise prolongierte peripher-analgetische Wirkung bei Entzündungsschmerzen (17).

In mehreren Rheumakliniken wurden bereits klinische Studien hinsichtlich der analgetischen Wirkung von Meloxicam durchgeführt.

204 Patienten mit rheumatoider Arthritis oder ankylosierender Spondylitis erhielten über 28 Tage 30 mg Meloxicam pro Tag mit der Möglichkeit der Dosisverdopplung nach zwei Wochen (54 Patienten). Meloxicam erwies sich bei diesen Patienten als analgetisch effektiv und antiinflammatorisch wirksam. Es wurde gut toleriert und die Mobilität der Patienten besserte sich. Die Nebenwirkungen waren geringgradig und/oder vorübergehend (18).

2.2.5 Weitere zentrale Effekte

Bisher zeigt Meloxicam, wie die anderen NSAID's auch, in nicht-toxischen Dosen keinerlei erkennbare Wirkungen auf das zentrale Nervensystem. Auch das autonome Nervensystem wird anscheinend nicht beeinflusst. Weiterhin gibt

es bisher keinen Hinweis auf eine Störung anderer Körpersysteme, welche gegen einen Einsatz von Meloxicam als nichtsteroidales Antirheumatikum sprechen würde (14).

2.2.6 Gastro - Intestinale Wirkungen

Der nach oraler Applikation von Meloxicam über mehrere Tage am Rattenmagen beobachtete ulcerogene Effekt ist geringer als der von Piroxicam. Die Dosis-Wirkungs-Kurve ulcerogener Effekte ist bei Meloxicam weniger steil als die von Piroxicam, Indomethacin und Diclofenac (14). Dies beruht auf der vergleichsweise geringeren Stimulation der Salzsäureproduktion im Magen (19). Der therapeutische Index von Meloxicam, welcher sich aus den notwendigen Dosierungen bei arthritischen Ratten und den im Rattenmagen Ulcera auslösenden Dosierungen ergibt, ist höher, als der von Piroxicam, Indomethacin und Diclofenac.

Im Rahmen einer multizentrischen Doppelblindstudie an 482 an rheumatischen Erkrankungen leidenden Patienten wurden Meloxicam-Dosierungen von 15, 30 und 60 mg/Tag verabreicht. Die Meloxicamgabe in der Gruppe mit der 60 mg - Dosierung mußte wegen hoher (43 %), meist gastrointestinaler Nebenwirkungsraten noch vor Ende der Studie gestoppt werden (18).

Die Zeitdauer der Magen-Darm-Passage wird durch Meloxicam nicht beeinflußt (14).

2.2.7 Auswirkungen auf die Nierenfunktion

Mit zunehmendem Alter verändern sich die pharmakokinetischen Vorgänge im Organismus. Eine große Bedeutung kommt dabei der verminderten Ausscheidung über die Nieren zu. Nierenfunktion und Hämodynamik nehmen nach dem dritten Lebensjahrzehnt langsam ab.

Die Auswirkungen von Meloxicam auf die Wasser- und Elektrolytausscheidung wurden, vergleichend der renalen Effekte von Phenylbutazon, an Ratten untersucht. Unter experimentellen Bedingungen hatte Meloxicam bis zu einer

Dosierung von 16 mg/kgKG keine feststellbaren Auswirkungen auf die renale Wasser- und Elektrolytexkretion (14).

Die Harnsäureausscheidung wird unter Meloxicam leicht gesteigert. Die Exkretionssteigerung ist vergleichbar derjenigen von Piroxicam (14).

2.2.8 Kardiovaskuläre Effekte

Orale Dosierungen bis 80 mg/kgKG Meloxicam hatten bei Ratten keine signifikanten Auswirkungen auf den arteriellen Blutdruck. Unter hohen Dosierungen bis 200 mg/kgKG konnte eine leichte Senkung des arteriellen Mitteldruckes (16 - 17 mmHg) bei Katzen beobachtet werden. Auch bei der Herzfrequenz konnte eine leichte, jedoch nicht signifikante Senkung beobachtet werden. Das Atemminutenvolumen änderte sich auch bei Dosierungen bis 200 mg/kgKG nicht (14).

2.2.9 Langzeitwirkung

Mit zunehmender Therapiedauer unter nichtsteroidalen Antirheumatika wird die Dosis nicht durch deren Toxizität, sondern durch die Nebenwirkungen an der gastro-intestinalen Mukosa begrenzt. Hier zeigt Meloxicam im Vergleich zu Piroxicam, Indomethacin und Diclofenac bei therapeutischen Dosierungen die längsten Toleranzzeiten (14).

2.3 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Meloxicam wurde bereits in mehreren Studien an Tieren und Menschen untersucht. Hier hat sich auch gezeigt, daß die pharmakokinetischen Werte von Ratten am besten mit den Ergebnissen bei Menschen korrelieren.

Meloxicam scheint für die Klasse der Oxicame sehr wünschenswerte pharmakokinetische Eigenschaften zu besitzen. So zeigten Trummnitz und Distel (19) , daß die Halbwertszeit von Meloxicam bei etwa 20 Stunden (6.1 - 47.1 Stunden) liegt. Die Halbwertszeit von Piroxicam als klassischem Vertreter

der Oxicame liegt bei etwa 50 Stunden (30 - 86 Stunden) (20), die von Tenoxicam liegt bei etwa 60 - 75 Stunden (42 - 100 Stunden) (21).

Die Bioverfügbarkeit von Meloxicam liegt bei 86 ± 12 %. Es besitzt eine hohe Plasma-Clearance-Rate von etwa 5 - 8 ml/min. Mittlere steady-states der Plasmakonzentrationen von etwa 1.6 μ g Meloxicam/ml werden bei einer täglich einmaligen oralen Gabe von 15 mg nach 3.5 ± 1.5 Tagen erreicht. Dies ist deutlich schneller als bei den anderen Oxicamen. Die genannten Plasmakonzentrationen liegen merklich niedriger als bei vergleichbarem Vorgehen mit 20 mg Piroxicam.

Die Plasmaspiegel älterer Patienten über 60 Jahre unterscheiden sich nach einmaliger oraler Gabe von 30 mg Meloxicam in Bezug auf Eliminationshalbwertszeit, Verteilungsvolumen und Plasmaclearance nur unwesentlich von denen jüngerer Patienten.

Alle nichtsteroidalen Antirheumatika besitzen eine hohe Plasmaeiweißbindung. In vivo liegen 99,0 - 99,7 % Meloxicam an Plasmaeiweiß gebunden vor. Das Verteilungsvolumen beträgt 10 - 15 l (22).

Die Konzentration an der Synovialmembran beträgt etwa 50 % der Plasmakonzentration.

Geschlechtsspezifisch besteht kein statistisch signifikanter Unterschied bei den Plasmakonzentrationen.

In der Milch von Rindern konnte Meloxicam nach intramuskulärer Gabe nach 8, 24 und 72 Stunden nicht nachgewiesen werden. Bei der Ratte ließ sich Meloxicam allerdings in der Milch nachweisen (60 - 70 %) (14).

Es entsteht keine Beeinflussung der Plasmaspiegel durch eine gleichzeitige Mahlzeit oder eine Einnahme von Antacida.

Zwei Spitzen der Plasmakonzentration bei Tieren und Menschen lassen den Schluß zu, daß Meloxicam einem entero-hepatischen Kreislauf unterliegt.

Der Metabolismus von Meloxicam unterscheidet sich quantitativ von der Metabolisierung von Piroxicam, Tenoxicam und Sudoxicam. So liegt die Halbwertszeit von Meloxicam bei etwa 20 Stunden. Durch die Alkoholformation ist der Meloxicam-Metabolismus vergleichbar mit der Umwandlung und dem Abbau von Isoxicam (23). Die Metabolisierung erfolgt intrahepatisch, wobei durch Hydroxilierung und Carboxylierung der Methylgruppe des Thiazol-Ringes die drei Hauptmetaboliten, ein Alkohol, ein Säurederivat und ein Teil der Seitenkette des Meloxicam-Moleküls entstehen. In-vitro Effekte auf die Prostaglandinsynthese und in-vivo Effekte auf Entzündungsreaktionen konnten bei den Metaboliten nicht nachgewiesen werden (24). Sie werden zu etwa gleichen Teilen über Urin und Fäces ausgeschieden. Lediglich sehr geringe Mengen Meloxicam werden unverändert über die Nieren ausgeschieden (<10%).

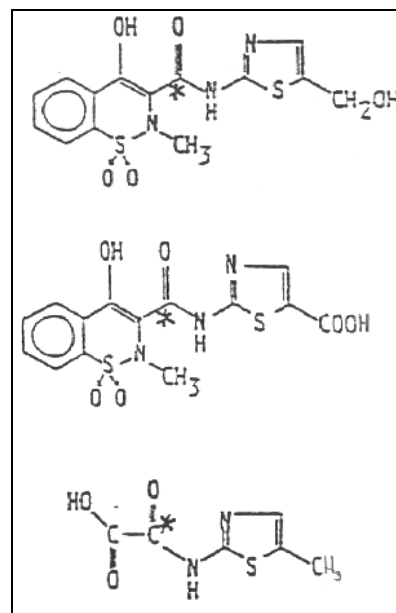


Abbildung 2/3 : Metaboliten von Meloxicam in Urin und Stuhl

Meloxicam liegt als kristalline Substanz leicht gelblich gefärbt zur oralen Applikation in gekapselter Form zu jeweils 7,5, 15 und 30 mg/Kapsel vor. Weiterhin sind Tabletten zu 15 mg/Tablette, Suspensionen zu 7,5 mg/5 ml und Suppositorien zu 15 mg sowie Ampullen zu 15 mg/1,5 ml lieferbar. Die therapeutische Dosierung beim Menschen sollte oral bei 15 - 30 mg/Tag (0,3 - 0,6 mg/kgKG) liegen.

2.4 Toxizität und Nebenwirkungen

Meloxicam hat im Vergleich der nichtsteroidalen Antirheumatika eine deutlich größere therapeutische Breite als die führenden Antirheumatika wie Diclofenac, Indometacin und Piroxicam gezeigt.

Dabei wurde die therapeutische Breite als Spielraum zwischen anti-arthritischer und ulcerogener Dosierung bei Ratten definiert. In toxikologischen Studien an Ratten über einen Zeitraum von dreizehn Wochen zeigten sich ulcerogene Effekte ab einer Dosierung von 1 mg/kgKG oral appliziert. Bei einer Dosierung von 0,8 mg/kgKG über ein Jahr ergaben sich mittlere Plasmaspiegel von 3,5 - 11,8 µg/ml. Die Plasmaspiegel beim Menschen sollten im Bereich 1,5 - 4,0 µg/ml liegen.

Meloxicam zeigt eine Dosis - Wirkungsbeziehung, welche bei 466 Patienten mit rheumatoider Arthritis im Beginn der akuten Entzündungsphase im Rahmen einer multizentrischen Doppelblind-Studie untersucht wurde. Die anhand der ARA Kriterien ausgewählten Patienten erhielten über drei Wochen 15mg, 30 mg oder 60 mg Meloxicam bzw. 20 mg Piroxicam. Die Wirkungen und Verträglichkeiten sollten durch die Patienten eingeschätzt werden. Die 60 mg Meloxicam - Gruppe mußte nach 56 Patienten aus der Studie genommen werden, da gehäuft gastro - intestinale Nebenwirkungen auftraten (25).

15 mg Meloxicam sind unter den Gesichtspunkten Wirkung und Verträglichkeit in etwa vergleichbar mit 20 mg Piroxicam.

Im Tierversuch wurden nach intravenöser, intramuskulärer, rektaler, transdermaler und okulärer Applikation keine lokalen Nebenwirkungen beobachtet. In den ersten klinischen Versuchen am Menschen sowie in allen Phase-1- Studien wurde Meloxicam nach intravenöser Gabe gut toleriert. Es kam zu keinerlei ernsthaften Nebenwirkungen. Nach intra-arterieller Gabe bei Schweinen und Kaninchen wurden lediglich schwache und transiente Irritationen beobachtet.

Hämolytische Aktivitäten ließen sich in vitro bei verschiedenen Untersuchungen nicht auslösen.

Meloxicam war im Tierversuch in therapeutischer Dosierung weder teratogen, noch waren mutagene Reaktionen nachweisbar. Die Embryoletalität bei Kaninchen erhöhte sich ab einer Dosierung von 20 mg/kgKG.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studienteilnehmer

Diese Studie beschreibt die Pharmakokinetik einer einmaligen oralen Gabe von 15 mg Meloxicam, welches die höchste therapeutische Dosis bei Langzeitanwendung ist, bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden verglichen mit den Ergebnissen einer klinischen Studie unter den selben Bedingungen bei gesunden Probanden.

Die Teilnehmerzahl wurde auf 12 Patienten festgelegt. Diese setzten sich zusammen aus 6 männlichen und 6 weiblichen Patienten, welche alle terminal

I.D.	Name	Geschlecht	Alter	Größe (cm)	Gewicht (kg)
1495	E.S.	w	63	156	52
1499	F.F.	m	60	169	69
1504	H.T.	m	22	170	57
1505	I.W.	m	22	158	50
1507	A.S.	w	55	158	62
1508	M.R.	w	51	170	74
1509	M.P.	w	56	169	77
1510	D.D.	m	61	178	73
1511	G.S.	m	54	169	81
1512	R.M.	w	51	163	51
1513	E.B.	w	58	163	87
1538	M.L.	m	32	185	72

Tabelle 3/1 : Patientendaten

niereninsuffizient und damit hämodialysepflichtig waren. Das Alter der Patienten betrug 22 - 63 Jahre. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchungen in stationärer Behandlung in der Medizinischen Klinik III des Städtischen Klinikums Darmstadt. Die Teilnahme an der Studie war

freiwillig und unentgeltlich. Der klinische Teil der Studie begann mit dem ersten Patienten am 24.1.1992 und endete mit dem 12. Patienten am 16.10.1993.

Die Vergleichsstudie an 12 gesunden Probanden, welche in Alter (± 5 Jahre), und Gewicht (± 5 kg) mit den ausgewählten Patienten übereinstimmen sollten, wurde von der Boehringer Ingelheim Deutschland GmbH durchgeführt. Drei Probanden konnten von früheren Versuchen mit Meloxicam übernommen werden, der Rest wurde nach den oben angegebenen Kriterien neu ausgesucht.

3.1.1 Auswahlkriterien

Die Patienten mußten terminal niereninsuffizient sein und unter regelmäßiger Hämodialyse stehen. Sie durften nicht älter als 65 Jahre und nicht jünger als 18 Jahre und sie mußten aus Gründen der besseren Kontrolle und Beobachtung stationär aufgenommen sein. Sie durften innerhalb der letzten drei Monate an keinen Studien teilgenommen haben und eine Schwangerschaft mußte ausgeschlossen sein. Sie sollten nicht über- oder untergewichtig sein. Es wurde hierbei die Berechnung nach Brocca zugrunde gelegt, wobei von der Körpergröße 100 cm abgezogen wurden und dieser Wert als Normalgewicht ($\pm 20\%$) festgelegt wurde. Weiterhin mußten Patienten mit folgenden Erkrankungen ausgeschlossen werden :

- Leberfunktionsstörungen (erhöhte Transaminasen)
- massives Herz- oder Leberversagen
- allergisches Bronchialasthma
- Gastrointestinalulcera
- Operationen am Gastrointestinaltrakt (außer Appendektomie)
- Hyperreagibilität auf Analgetika, Antipyretika oder nichtsteroidale Antirheumatika
- Medikamentenallergien
- für Dialysepatienten abnorme Laborwerte
- Alkohol- oder Medikamentenabhängigkeit
- Hämorrhagische Diathesen
- für Dialysepatienten untypische hämatopoetische Störungen

Außerdem galt die zusätzliche Einnahme von folgenden Substanzen, größtenteils wegen ihrer hohen Plasmaeiweißbindung, als Ausschlußkriterium der Studie :

Warfarin, Marcumar, Aspirin und andere Salizylate, Sulfonamide und Sulfonylharnstoffderivate (incl. Tolbutamid), Phenytoin, Chloralhydrat und

Derivate, Clofibrat, Phenylbutazon und Derivate, Azapropazon, Ketoconazol, Diazoxid, Nalidixinsäure, Etacrynsäure, Methotrexat oder Etoposid.

Aufgrund der eng gestellten Auswahlkriterien konnten viele stationäre Patienten nicht eingeschlossen werden. Die Häufigkeiten der Ausschlussursachen während des Beobachtungszeitraumes vom 24.1.92 bis zum 16.10.93 sind in Abbildung 3/1 dargestellt.

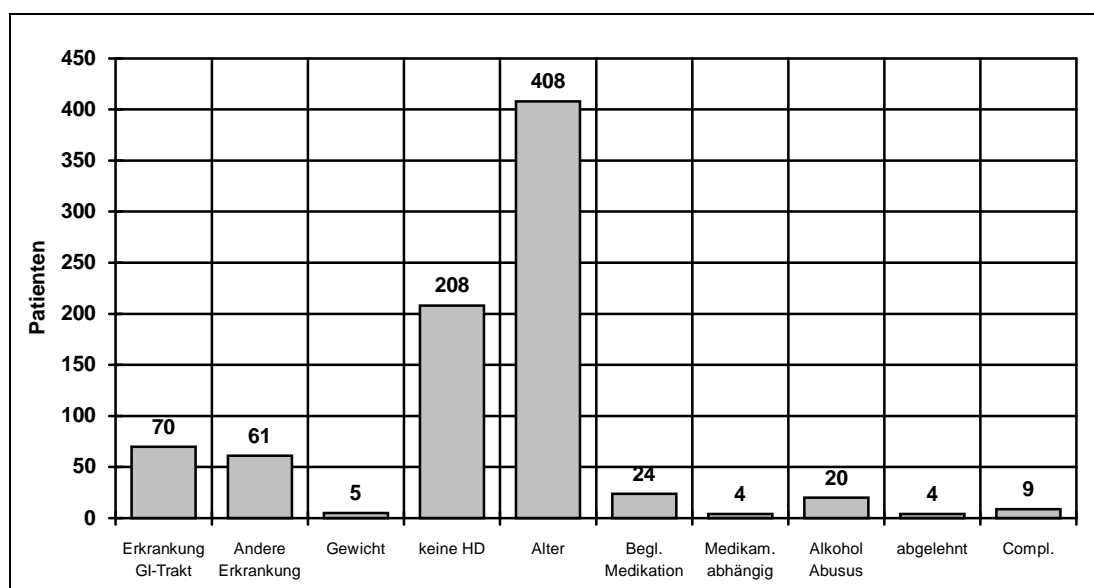


Abbildung 3/1 : Häufigkeitsverteilung der Ausschlusskriterien (n=813)

3.1.2 Erkrankungen der Teilnehmer

Alle Teilnehmer der Studie waren terminal niereninsuffizient. Allerdings war die Dauer der Dialysepflichtigkeit sehr unterschiedlich. Sie reichte von mehreren Tagen bis zu vielen Jahren.

Die zusätzlichen Erkrankungen der Studienteilnehmer sind in Tabelle 3/1 aufgelistet.

3.1.3 Begleitmedikation

Die Begleitmedikation der Studienteilnehmer wurde dem normalen Turnus

entsprechend beibehalten. Lediglich die morgendliche Einnahme erfolgte frühestens zwei Stunden nach Meloxicam-Applikation. Die Begleitmedikation der einzelnen Patienten ist Tabelle 3/1 zu entnehmen.

Patient Nr.	Diagnosen	Begleitmedikation
1	Terminale Niereninsuffizienz, Phenacetinniere, renale Hypertonie, renale Anämie, trockene Haut, Juckreiz	Nitrendipin, Bisoprolol, Furosemid, Chloralhydrat, Eisen, Hydroxyzin
2	Diabetische Nephropathie, generelle diabetische AVK, komp. KHK, diabetische Retinopathie, renale Hypertonie, trockene Haut, Juckreiz	Calciumcarbonat, Calciumdobesilat, Nitrendipin, Terfenadin
3	Terminale Niereninsuffizienz bei chronisch interst. Nephritis, renale Hypertonie, renale Anämie, Epilepsie	Nitrendipin, Bisoprolol, Eisen, Calciumcarbonat, Scopolamin, Ciprofloxacin, Metamizol, Cefotiam
4	Terminale Niereninsuffizienz bei Hydronephrose, Nierenagenesie rechts, renale Anämie	Calcitriol, Dreisavit, Calciumacetat, Cisaprid, Eisen, Erythropoietin, Triflupromazin
5	Terminale Niereninsuffizienz bei Schrumpfnieren, renale Anämie, rheumatoide Arthritis, renale Hypertonie, Hüftendoprothese	Paracetamol, Nitrendipin, Cisaprid, Triflupromazin, Nifedipin, Metoclopramid, Flurazepam, Vancomycin
6	Terminale Niereninsuffizienz bei chronischer Glomerulonephritis, chron. venöse Insuffizienz, renale Hypertonie, Arrhythmie	Nitrendipin, Bisoprolol, Calciumcarbonat, Aluminiumhydroxid
7	Diabetische Nephropathie, rez. cerebrale Insulte, alter Myocardinfarkt, renale Anämie, renale Hypertonie, Polyneuropathie, Retinopathy, Depressionen	Amitriptylin, Nitrendipin, Eisen, Heparin, Pentazocin, Morphium, Insulin, Tilidin
8	Diabetische Nephropathie, AVK, KHK, renale Hypertonie, Polyneuropathie, diabetische Retinopathie, Gangrän bds., Extrasystolen	Tiaprofensäure, Insulin, Calciumcarbonat, Pentoxifyllin, Dreisavit
9	Terminale Niereninsuffizienz bei Glomerulonephritis, Schrumpfnieren, renale Hypertonie, Gallensteine	Calcitriol, Calciumacetat
10	Terminale Niereninsuffizienz bei Schrumpf- und Sacknieren, SAB bei Carotisaneurysma, Intermittierendes Vorhofflimmern, Struma mit Hyperthyreose, renale Anämie, renale Hypertonie, Okulomotoriusparese, trockene Haut	Calciumcarbonat, Ciprofloxacin, Digitoxin, Natriumperchlorat
11	Terminale Niereninsuffizienz bei Schrumpfnieren, alte OS-Thrombophlebitis, Atemwegsinfekt, Hyperparathyreoidismus, Struma, renale Anämie, unklare Polyneuropathie	Calciumcarbonat, Cefotiam, Codein
12	Terminale Niereninsuffizienz bei chronischer Glomerulonephritis, renale Hypertonie, kompensierte Herzinsuffizienz, Hyperparathyreoidismus, alte Cytomegaliehepatitis, renale Anämie	Furosemid, Bisoprolol, Nitrendipin, Calciumcarbonat, Doxazosin, Erythropoietin, Eisen

Tabelle 3/2 : Diagnosen und Begleitmedikation der Hämodialysepatienten

Patienten, welche unter den in Punkt 3.1.1 aufgeführten Erkrankungen litten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

3.1.4 Vergleichsstudie - Controls

Parallel zu der Untersuchung der Pharmakokinetik von Meloxicam bei einmaliger oraler Gabe bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde

von Boehringer Ingelheim bzw. The Unit of Clinical Pharmacologie at Thomae eine Vergleichsstudie an gesunden, freiwilligen Probanden durchgeführt. Die Probanden entsprachen in Bezug auf Alter (\pm 5 Jahre), Geschlecht und Gewicht (\pm 5 kg) etwa den Patienten.

3.2 Untersuchungsdurchführung

Das benötigte Material, wie z.B. Entnahmeröhrchen, Protokolle u.s.w. wurde von Boehringer Ingelheim zur Verfügung gestellt.

3.2.1 Vorbereitung

Die Studie war von der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen am 22.7.1991 genehmigt worden. Alle Patienten wurden vor Beginn der Studie über deren Inhalte aufgeklärt und mußten ihr Einverständnis schriftlich dokumentieren. Zudem wurden ihnen Wirkungen und eventuelle Nebenwirkungen erläutert.

Darauf folgte eine eingehende klinische Untersuchung inclusive EKG und Blutdruckkontrolle.

Im Anschluß wurden folgende Laborblutparameter ermittelt :

Hämatologie BSG, Hb, Hkt, Erythrozyten, Leukozyten, Differentialblutbild,
Thrombozyten

Biochemie GOT, GPT, γ -GT, AP, Natrium, Kalium, Calcium, Gesamt-
bilirubin, Gesamteiweiß, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin,
Elektrophorese

Elektrokardiogramm

Urinanalysen wurden nicht durchgeführt.

Um eine erneute Blutentnahme der meist anämischen Patienten zu vermeiden, konnten die Werte aus den Krankenakten übernommen werden. Sie durften

allerdings nicht älter als 10 Tage sein.

Nach Beendigung der Studie wurden die Patienten noch einmal klinisch untersucht.

3.2.2 Ablauf

Die Studie wurde im dialysefreien Intervall durchgeführt. Über 48 Stunden wurden die Plasmaspiegel von Meloxicam bestimmt. Zusätzlich erfolgte eine Blutentnahme nach Hämodialyse. Am ersten Tag wurden, noch vor der oralen Applikation von Meloxicam, erneut folgende Laborparameter bestimmt :

- BSG, Hb, Hkt, Erythrozyten, Leukozyten, Differentialblutbild, Thrombozyten
- GOT, GPT, γ -GT, AP, Natrium, Kalium, Calcium, Gesamtbilirubin, Gesamteiweiß, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Elektrophorese
- Urinalysen wurden nicht durchgeführt.

Danach erhielten die bis dahin nüchternen Patienten oral 15 mg Meloxicam in gekapselter Form und zusätzlich 150 ml Wasser.

Blutentnahmen zur Bestimmung des Plasmaspiegels von Meloxicam erfolgten nach den in Abbildung 3/2 angegebenen Zeitabständen. Nach 24 Stunden fand eine erneute Kontrolle der unter 3.2.1 angegebenen Laborparameter statt. Blutdruck, Herzfrequenz und Befinden des Patienten wurden zu den in Abbildung 3/2 angegebenen Zeitabständen überprüft und dokumentiert. Etwaige Nebenwirkungen mußten durch den Patienten als leicht, mäßig und stark eingestuft werden. Die Zeit der Frühstückeinnahme war festgelegt, die Zeiten der anderen Mahlzeiten konnten bis zu einer Stunde variieren. Ab der fünften Stunde nach Applikation konnten die Patienten nach Belieben Wasser trinken. Kaffee, Tee, Cola und andere xantinhaltige Getränke und Lebensmittel, vor allem Schokolade waren frühestens 12 Stunden nach Meloxicamapplikation erlaubt. Die Zwischenmahlzeit nach 10 Stunden war freigestellt.

Am Tag der Meloxicam-Einnahme bestand Rauchverbot. Nach Beendigung der Studie wurde erneut ein EKG geschrieben.

3.2.3 Gewinnung der Proben

Die Blutentnahmen erfolgten nach den in Abbildung 3/2 genannten Zeitabständen über eine periphere Venenverweilkanüle. Es wurden jeweils 4 ml Blut abgenommen, lediglich 8 Stunden nach Einnahme wurden 8 ml zur Bestimmung der Metaboliten entnommen. Nach Abschluß der ersten zwei Patienten und Bestimmung der Plasmaspiegel zeigte sich, daß die Plasmawerte 10 Stunden nach Applikation nicht relevant zu sein schienen, so daß hier zugunsten der Patienten weiterhin auf eine Blutentnahme verzichtet werden konnte (2nd Amendment to trial protocol, 10.4.92).

Das Blut wurde sofort nach Entnahme in NH₄-heparinisierten Monovetten bei 3500 rpm für 10 Minuten zentrifugiert, das Plasma (1 - 1,5 ml) abgeschöpft und in Plastikröhrchen bei -20⁰ C eingefroren. Die Analysen und pharmakokinetischen Berechnungen erfolgten dann später bei Boehringer bzw. Thomae. Das entnommene Gesamtvolumen betrug etwa 75 ml Blut pro Patient.

Tag	Zeit (h)	Plasmaspiegel Meloxicam	Biochemie	Befinden	Herzfrequenz und Blutdruck	Klinische Untersuchung
-10 bis -1			X			X
		Dialyse	Dialyse	Dialyse	Dialyse	Dialyse
1	vor Appl.	X	X	X	X	
	0	Meloxicamappl.	Meloxicamappl.	Meloxicamappl.	Meloxicamappl.	Meloxicamappl.
	1	X		X		
		Frühstück	Frühstück	Frühstück	Frühstück	Frühstück
	2	X		X		
	3	X		X		
	5	X		X		
		Mittagessen	Mittagessen	Mittagessen	Mittagessen	Mittagessen
	6	X		X	X	
	7	X				
		Zwischenmahlzeit	Zwischenmahlzeit	Zwischenmahlzeit	Zwischenmahlzeit	Zwischenmahlzeit
	8	X*		X	X	
	10	X		X		
		Abendessen	Abendessen	Abendessen	Abendessen	Abendessen
	12	X		X		
2	24	X	X	X	X	
3	48	X		X		
		Dialyse	Dialyse	Dialyse	Dialyse	Dialyse
4 - 7						X

Abbildung 3/2 : Zeitplan

* 8 ml Blut (Analyse der Hauptmetaboliten)

3.2.4 Bestimmung der Plasmakonzentration

Die Bestimmung der Plasmakonzentrationen erfolgte im Department of Pharmacokinetics and Metabolism of Thomae, laboratory of Dr.U.Busch. Die Konzentrationen des freien Meloxicam und seiner Metaboliten, AFUH 1 SE (5'-Hydroxymethylderivat) und UHAC 110 SE (5'-Carboxyderivat) wurden durch Ultrafiltration und quantitativer Bestimmung im ultravioletten Licht bei 355 nm ermittelt. Die freie Proteinfraction wurde durch HPLC (high performance liquid

chromatography) ermittelt (40). Die Quantifizierungsgrenze lag bei 0,05 µg/ml, 25 µg/ml und 25 µg/ml für Meloxicam, AFUH 1 SE und UHAC 110 SE. Die Genauigkeit lag innerhalb 8,9%, 23%, und 36,7% für Meloxicam, AFUH 1 SE und UHAC 110 SE. Für die Metabolitenkonzentration war die Bestimmungsmethode nicht optimiert. Konzentrationsspitzen der Metaboliten konnten nicht gefunden werden.

3.2.5 Dokumentation

Alle Daten der Patienten, inclusive Laborwerte, vor, während und nach der Meloxicam-Einnahme, Untersuchungsbefunde und eventuelle Nebenwirkungen wurden dokumentiert. Herzfrequenz und Blutdruck sowie das momentane Befinden wurden zu den in Abbildung 3/2 aufgeführten Zeiten abgefragt und protokolliert.

4. ERGEBNISSE

4.1 Plasmakonzentrationen bei terminal niereninsuffizienten Patienten

Die Bestimmung der Plasmakonzentrationen nach einmaliger oraler Einnahme von 15 mg Meloxicam bei Dialysepatienten ergab nach der in Punkt 3.2.4 dargestellten Bestimmungsmethode folgende Werte :

Zeit [h]	Pat. 1 [µg/ml]	Pat. 2 [µg/ml]	Pat. 3 [µg/ml]	Pat. 4 [µg/ml]	Pat. 5 [µg/ml]	Pat. 6 [µg/ml]	Pat. 7 [µg/ml]	Pat. 8 [µg/ml]	Pat. 9 [µg/ml]	Pat. 10 [µg/ml]	Pat. 11 [µg/ml]	Pat. 12 [µg/ml]
0.00	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
1.00	0,301	0,150	0,356	0,498	0,269	0,363	0,153	0,289	0,598	0,484	0,112	0,101
2.00	0,347	0,445	0,696	0,523	0,749	0,420	0,464	0,463	0,696	0,453	0,404	0,309
3.00	0,292	0,469	0,501	0,511	0,912	0,369	0,485	0,426	0,526	0,406	0,672	0,310
5.00	0,262	0,563	0,512	0,431	0,916	0,376	0,409	0,488	0,498	0,411	0,631	0,310
6.00	0,166	0,541	0,585	0,408	0,838	0,325	0,411	0,460	0,478	0,438	0,629	0,319
7.00	0,236	0,529	0,639	0,403	0,766	0,340	0,357	0,464	0,508	0,380	0,626	0,315
8.00	0,216	0,487	1,039	0,359	0,891	0,347	0,403	0,568	0,466	0,372	0,639	0,366
10.00	0,203	0,437	0,776	0,342	-	-	-	-	-	-	-	-
12.00	0,167	0,368	0,639	0,309	0,644	0,330	0,274	0,449	0,476	0,295	0,357	0,340
24.00	0,126	0,197	0,563	0,235	0,543	0,241	0,133	0,334	0,264	0,198	0,050	0,150
48.00	BQL	0,084	0,161	0,122	0,196	0,078	BQL	0,231	0,095	BQL	BQL	0,050
n.Dia.	BQL	0,094	0,167	0,189	0,261	BQL	BQL	0,207	0,083	BQL	BQL	BQL

h	1	2	3	5	6	7	8	10	12	24	48	n.HD
n	12	12	12	12	12	12	12	4	12	12	12	12
max	0,598	0,749	0,912	0,916	0,838	0,766	1,039	0,776	0,644	0,563	0,231	0,261
min	0,101	0,309	0,292	0,262	0,166	0,236	0,216	0,203	0,167	0,050	0	0
median	0,295	0,458	0,477	0,460	0,449	0,433	0,435	0,390	0,349	0,217	0,081	0,042
mittel	0,306	0,497	0,490	0,484	0,467	0,464	0,513	0,440	0,387	0,253	0,085	0,083
g.mittel	0,264	0,480	0,467	0,460	0,435	0,440	0,469	0,392	0,364	0,210	0,112	0,154
St.Abw.	0,162	0,142	0,168	0,171	0,172	0,156	0,240	0,244	0,143	0,158	0,080	0,099
VK	53 %	29 %	34 %	35 %	37 %	34 %	47 %	55 %	37 %	62 %	94 %	119 %
g.VK	61 %	30 %	36 %	37 %	40 %	36 %	51 %	62 %	39 %	75 %	71 %	64 %

Tabelle 4/1 : Meloxicam-Plasmakonzentrationen nach einmaliger Gabe von 15 mg Meloxicam an hämodialysierten Patienten incl. statistischer Berechnungen

4.2 Plasmakonzentrationen bei gesunden Probanden

Die Bestimmungen der Plasmakonzentrationen bei den gesunden Vergleichsprobanden ergaben die in Tabelle 4/2 aufgeführten Daten. Die Konzentrationen wurden von Boehringer Ingelheim mittels der unter Punkt 3.2.4 genannten Verfahren bestimmt und zur Verfügung gestellt.

Zeit [h]	Prob. 1 [µg/ml]	Prob. 2 [µg/ml]	Prob. 3 [µg/ml]	Prob. 4 [µg/ml]	Prob. 5 [µg/ml]	Prob. 6 [µg/ml]	Prob. 7 [µg/ml]	Prob. 8 [µg/ml]	Prob. 9 [µg/ml]	Prob.10 [µg/ml]	Prob.11 [µg/ml]	Prob.12 [µg/ml]
0.00	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
1.00	0,330	0,524	0,429	0,135	0,525	0,364	0,465	0,593	0,622	-	0,349	0,300
2.00	0,976	0,627	0,865	0,445	0,665	0,589	0,706	0,611	0,825	0,682	0,419	0,627
3.00	1,153	0,735	0,846	0,438	0,654	0,632	0,815	0,824	0,741	0,854	0,550	0,771
5.00	1,342	1,031	0,961	0,425	0,884	0,825	0,868	0,766	0,788	0,732	0,703	0,717
6.00	1,369	0,902	0,806	0,479	0,737	0,816	0,823	0,703	0,709	0,736	0,799	0,697
7.00	1,285	0,745	0,849	0,483	0,812	0,781	0,843	0,646	0,751	0,792	0,747	0,683
8.00	1,239	0,689	0,845	0,505	0,809	0,775	0,848	0,642	0,670	1,041	0,624	0,677
10.00	1,267	0,737	0,912	0,585	0,871	0,811	0,895	0,618	0,650	0,807	0,763	0,682
12.00	1,368	0,774	1,026	0,463	0,786	0,878	0,746	0,622	0,575	0,826	0,758	0,692
24.00	1,129	0,684	0,879	0,452	0,798	0,628	0,500	0,409	0,380	0,955	0,467	0,554
48.00	0,510	0,367	0,699	0,146	0,555	0,328	0,214	0,061	0,180	0,342	0,181	0,260
72.00	-	-	-	BQL	-	-	-	-	0,090	-	-	-

h	1	2	3	5	6	7	8	10	12	24	48
n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
max	0,622	0,976	1,153	1,342	1,396	1,285	1,239	1,261	1,368	1,129	0,699
min	0,135	0,419	0,438	0,425	0,479	0,483	0,505	0,585	0,463	0,380	0,061
median	0,429	0,646	0,756	0,807	0,768	0,766	0,732	0,785	0,766	0,591	0,294
mittel	0,421	0,670	0,751	0,837	0,798	0,785	0,780	0,780	0,793	0,653	0,320
g.mittel	0,393	0,652	0,731	0,810	0,777	0,767	0,760	0,783	0,765	0,615	0,267
St.abw.	0,144	0,161	0,180	0,220	0,208	0,187	0,120	0,181	0,232	0,240	0,188
VK	34 %	24 %	24 %	26 %	26 %	30 %	15 %	23 %	29 %	37 %	59 %
g.VK	37 %	25 %	25 %	27 %	27 %	24 %	16 %	23 %	30 %	39 %	70 %

Tabelle 4/2 : Meloxicam-Plasmakonzentrationen nach einmaliger Gabe von 15 mg Meloxicam an gesunden Vergleichsprobanden incl. statistischer Berechnungen

In den folgenden Abbildungen sind die gemessenen Werte der einzelnen Patienten und der zugeordneten Probanden tabellarisch und graphisch dargestellt.

Patient 1 / Proband 1

Wertetabelle und graphische Darstellung der Plasmakonzentrationen nach Applikation von 15 mg Meloxicam p.o. bei terminal niereninsuffizienten Patienten und gesunden Vergleichsprobanden.

BQL : Unterhalb der Quantifizierungsgrenze [0,05 µg/ml]

Zeit [h]	0,00	1,00	2,00	3,00	5,00	6,00	7,00	8,00	10,00	12,00	24,00	48,00	n.HD
Pat.1	BQL	0,301	0,347	0,292	0,262	0,166	0,236	0,216	0,203	0,167	0,126	BQL	BQL
Prob.1	BQL	0,330	0,976	1,153	1,342	1,369	1,285	1,239	1,267	1,368	1,129	0,510	-

Tabelle 4/3 : Wertetabelle Patient/Proband Nr.1, Konzentrationen in µg/ml

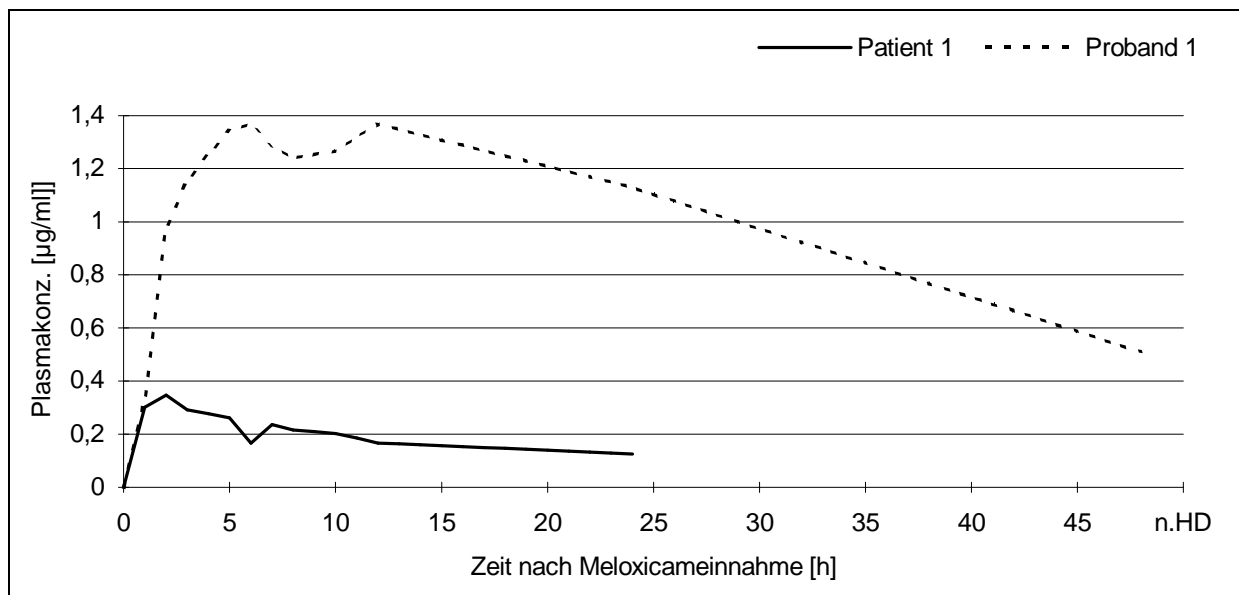


Abbildung 4/1 : Plasmakonzentrationen Patient/Proband Nr.1

Patient 2 / Proband 2

Wertetabelle und graphische Darstellung der Plasmakonzentrationen nach Applikation von 15 mg Meloxicam p.o. bei terminal niereninsuffizienten Patienten und gesunden Vergleichsprobanden.

BQL : Unterhalb der Quantifizierungsgrenze [0,05 µg/ml]

Zeit [h]	0,00	1,00	2,00	3,00	5,00	6,00	7,00	8,00	10,00	12,00	24,00	48,00	n.HD
Pat.2	BQL	0,15	0,445	0,469	0,563	0,541	0,529	0,487	0,437	0,368	0,197	0,084	0,094
Prob.2	BQL	0,524	0,627	0,735	1,031	0,902	0,745	0,689	0,737	0,774	0,684	0,367	-

Tabelle 4/4 : Wertetabelle Patient/Proband Nr.2, Konzentrationen in µg/ml

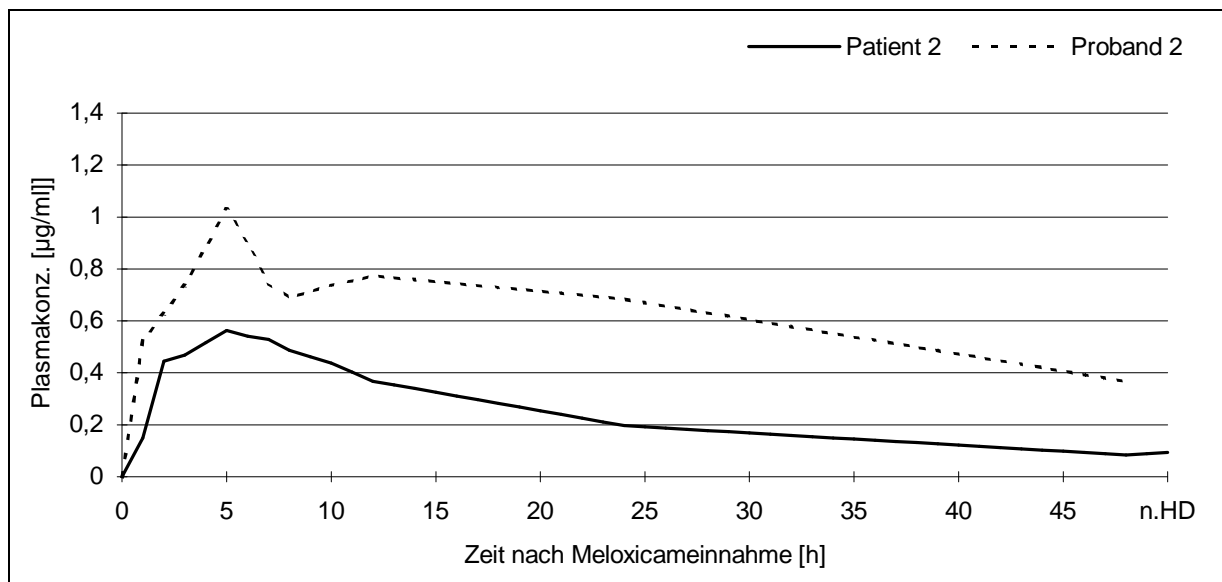


Abbildung 4/2 : Plasmakonzentrationen Patient/Proband Nr.2

Patient 3 / Proband 3

Wertetabelle und graphische Darstellung der Plasmakonzentrationen nach Applikation von 15 mg Meloxicam p.o. bei terminal niereninsuffizienten Patienten und gesunden Vergleichsprobanden.

BQL : Unterhalb der Quantifizierungsgrenze [0,05 µg/ml]

Zeit [h]	0,00	1,00	2,00	3,00	5,00	6,00	7,00	8,00	10,00	12,00	24,00	48,00	n.HD
Pat.3	BQL	0,356	0,696	0,501	0,512	0,585	0,639	1,039	0,776	0,639	0,563	0,161	0,167
Prob.3	BQL	0,429	0,865	0,846	0,961	0,806	0,849	0,845	0,912	1,026	0,879	0,699	-

Tabelle 4/5 : Wertetabelle Patient/Proband Nr.3, Konzentrationen in µg/ml

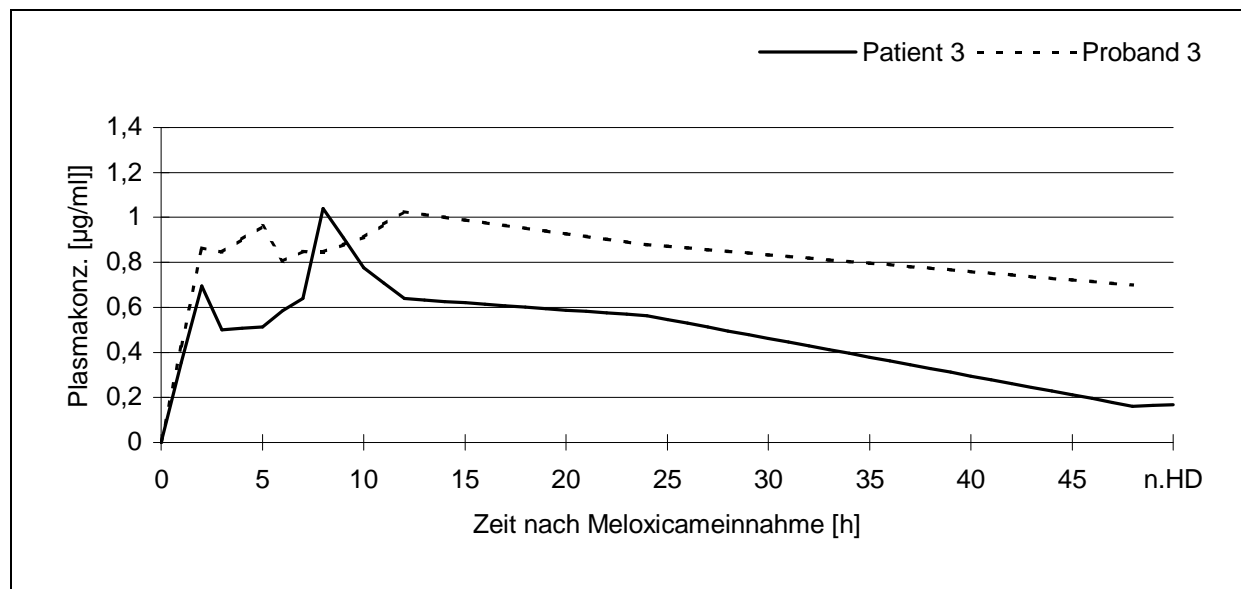


Abbildung 4/3 : Plasmakonzentrationen Patient/Proband Nr.3

Patient 4 / Proband 4

Wertetabelle und graphische Darstellung der Plasmakonzentrationen nach Applikation von 15 mg Meloxicam p.o. bei terminal niereninsuffizienten Patienten und gesunden Vergleichsprobanden.

BQL : Unterhalb der Quantifizierungsgrenze [0,05 µg/ml]

Zeit [h]	0,00	1,00	2,00	3,00	5,00	6,00	7,00	8,00	10,00	12,00	24,00	48,00	n.HD
Pat.4	BQL	0,498	0,523	0,511	0,431	0,408	0,403	0,359	0,342	0,309	0,235	0,122	0,189
Prob.4	BQL	0,135	0,445	0,438	0,425	0,479	0,483	0,505	0,585	0,463	0,452	0,146	-

Tabelle 4/6 : Wertetabelle Patient/Proband Nr.4, Konzentrationen in µg/ml

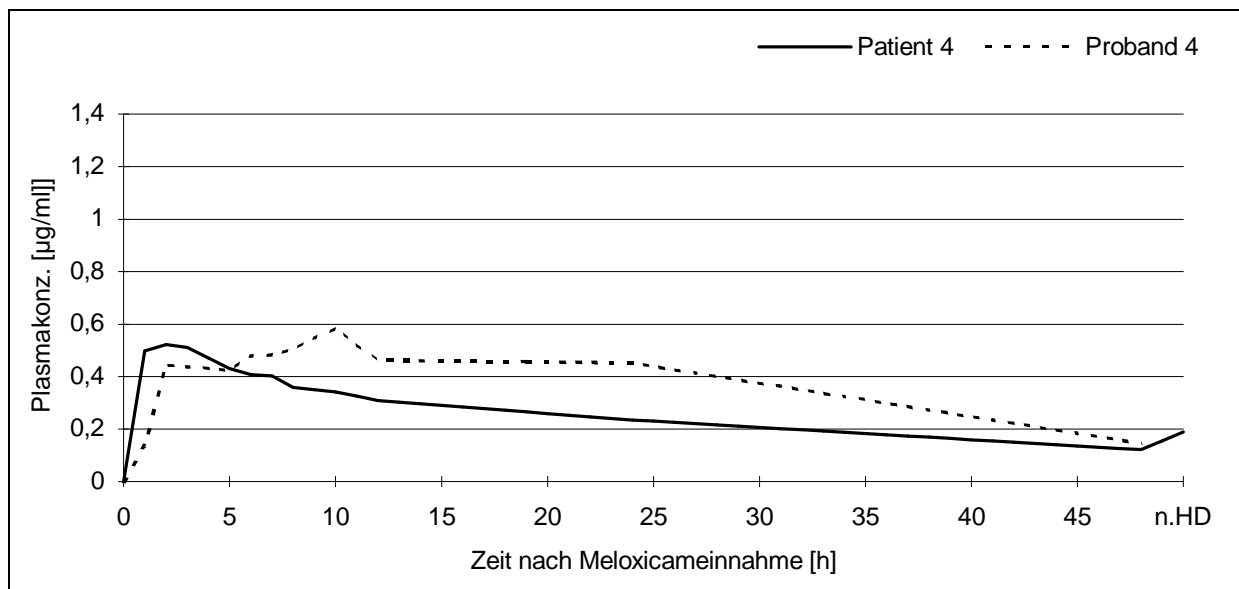


Abbildung 4/4 : Plasmakonzentrationen Patient/Proband Nr.4

Patient 5 / Proband 5

Wertetabelle und graphische Darstellung der Plasmakonzentrationen nach Applikation von 15 mg Meloxicam p.o. bei terminal niereninsuffizienten Patienten und gesunden Vergleichsprobanden.

BQL : Unterhalb der Quantifizierungsgrenze [0,05 µg/ml]

Zeit [h]	0,00	1,00	2,00	3,00	5,00	6,00	7,00	8,00	10,00	12,00	24,00	48,00	n.HD
Pat.5	BQL	0,269	0,749	0,912	0,916	0,838	0,766	0,891	-	0,644	0,543	0,196	0,261
Prob.5	BQL	0,525	0,665	0,654	0,884	0,737	0,812	0,809	0,871	0,786	0,798	0,555	-

Tabelle 4/7 : Wertetabelle Patient/Proband Nr.5, Konzentrationen in µg/ml

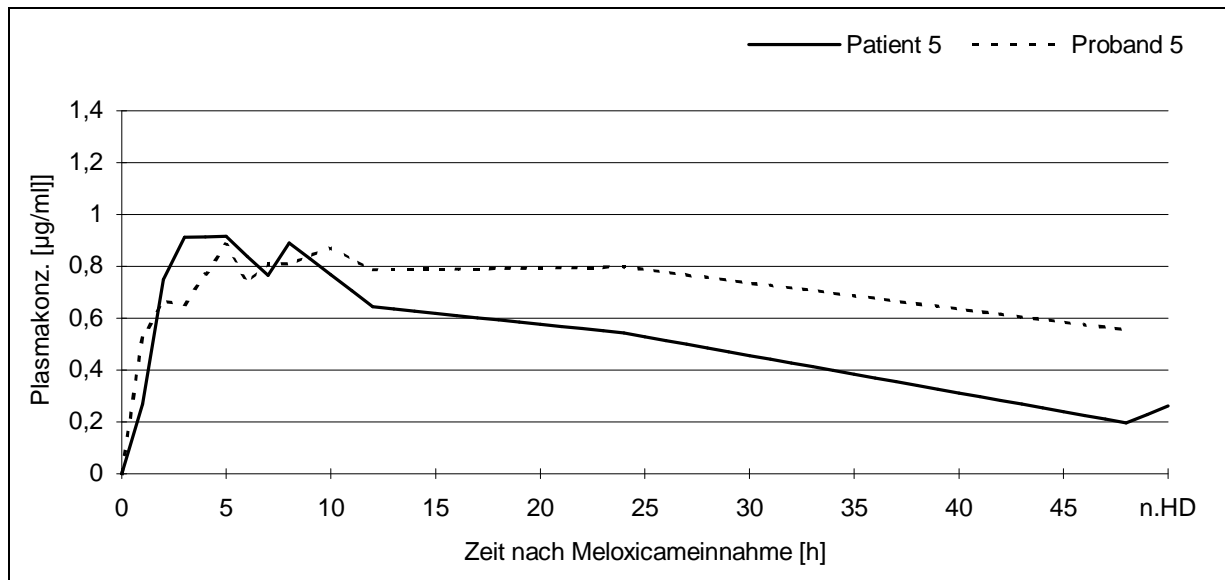


Abbildung 4/5 : Plasmakonzentrationen Patient/Proband Nr.5

Patient 6 / Proband 6

Wertetabelle und graphische Darstellung der Plasmakonzentrationen nach Applikation von 15 mg Meloxicam p.o. bei terminal niereninsuffizienten Patienten und gesunden Vergleichsprobanden.

BQL : Unterhalb der Quantifizierungsgrenze [0,05 µg/ml]

Zeit [h]	0,00	1,00	2,00	3,00	5,00	6,00	7,00	8,00	10,00	12,00	24,00	48,00	n.HD
Pat.6	BQL	0,363	0,420	0,369	0,376	0,325	0,340	0,347	-	0,330	0,241	0,078	BQL
Prob.6	BQL	0,330	0,976	1,153	1,342	1,369	1,285	1,239	1,267	1,368	1,129	0,510	-

Tabelle 4/8 : Wertetabelle Patient/Proband Nr.6, Konzentrationen in µg/ml

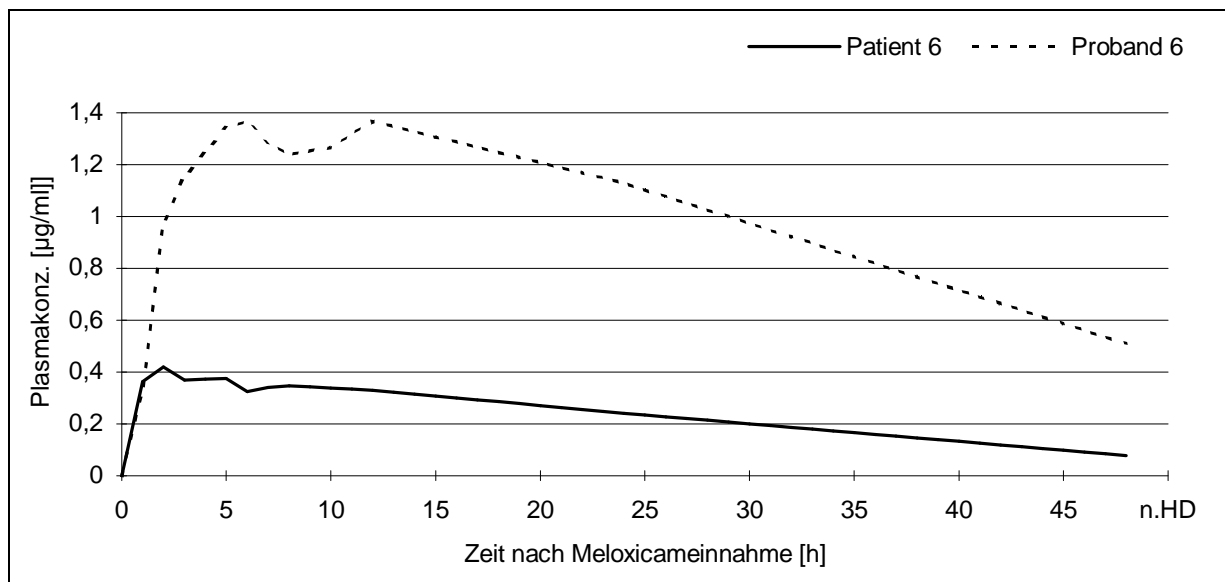


Abbildung 4/6 : Plasmakonzentrationen Patient/Proband Nr.6

Patient 7 / Proband 7

Wertetabelle und graphische Darstellung der Plasmakonzentrationen nach Applikation von 15 mg Meloxicam p.o. bei terminal niereninsuffizienten Patienten und gesunden Vergleichsprobanden.

BQL : Unterhalb der Quantifizierungsgrenze [0,05 µg/ml]

Zeit [h]	0,00	1,00	2,00	3,00	5,00	6,00	7,00	8,00	10,00	12,00	24,00	48,00	n.HD
Pat.7	BQL	0,153	0,464	0,485	0,409	0,411	0,357	0,403	-	0,274	0,133	BQL	BQL
Prob.7	BQL	0,465	0,706	0,815	0,868	0,823	0,843	0,848	0,895	0,746	0,500	0,214	-

Tabelle 4/9 : Wertetabelle Patient/Proband Nr.7, Konzentrationen in µg/ml

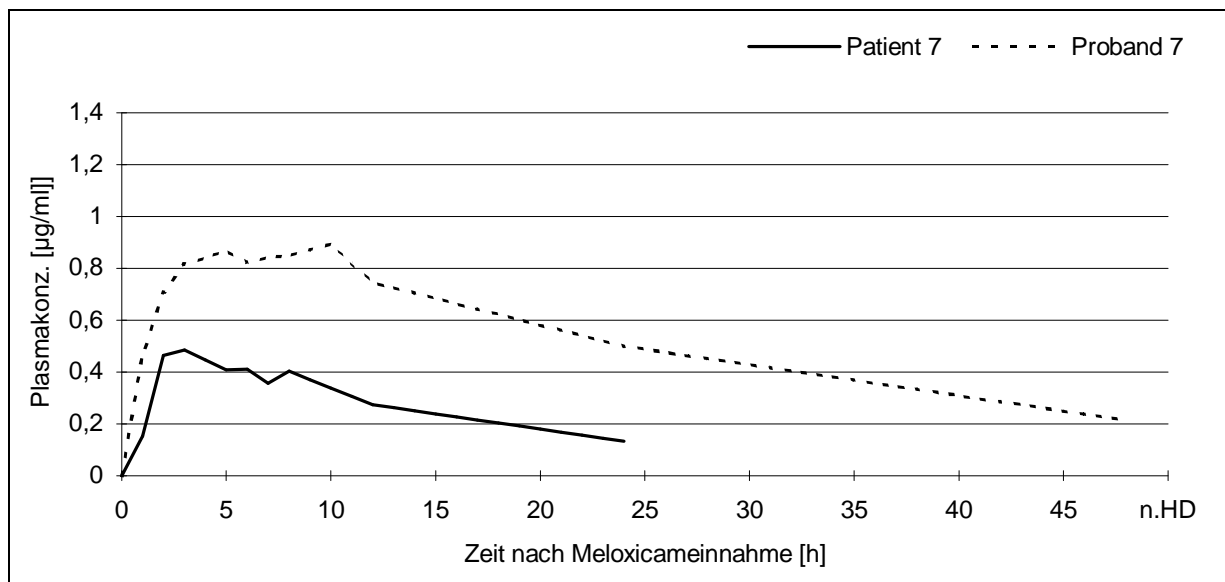


Abbildung 4/7 : Plasmakonzentrationen Patient/Proband Nr.7

Patient 8 / Proband 8

Wertetabelle und graphische Darstellung der Plasmakonzentrationen nach Applikation von 15 mg Meloxicam p.o. bei terminal niereninsuffizienten Patienten und gesunden Vergleichsprobanden.

BQL : Unterhalb der Quantifizierungsgrenze [0,05 µg/ml]

Zeit [h]	0,00	1,00	2,00	3,00	5,00	6,00	7,00	8,00	10,00	12,00	24,00	48,00	n.HD
Pat.8	BQL	0,289	0,463	0,426	0,488	0,460	0,464	0,568	-	0,449	0,334	0,231	0,207
Prob.8	BQL	0,593	0,611	0,824	0,766	0,703	0,646	0,642	0,618	0,622	0,409	0,061	-

Tabelle 4/10 : Wertetabelle Patient/Proband Nr.8, Konzentrationen in µg/ml

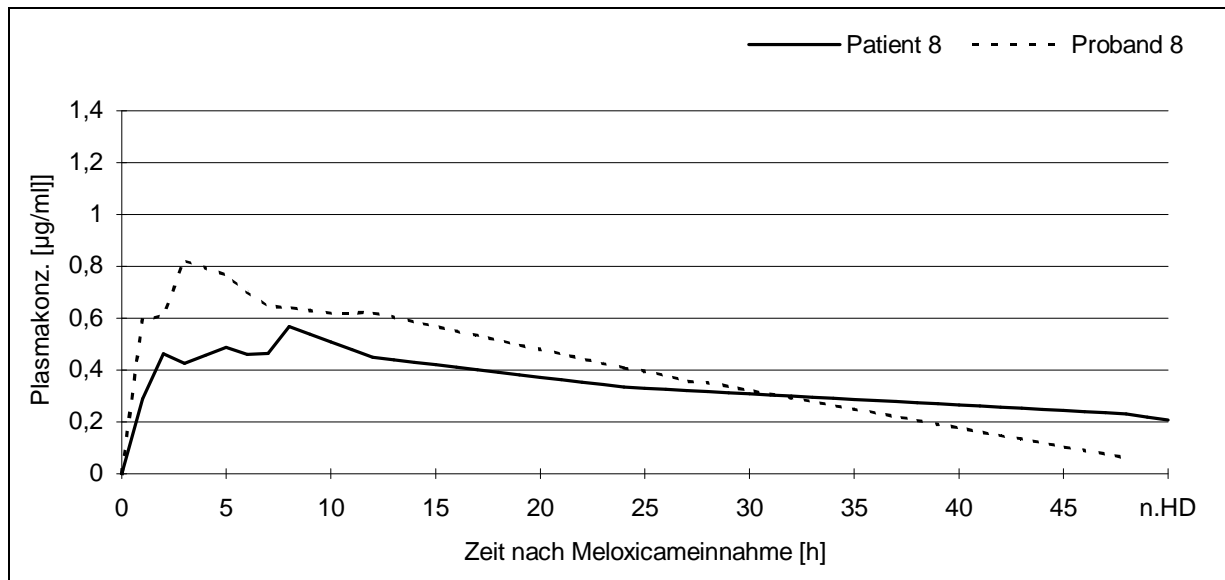


Abbildung 4/8 : Plasmakonzentrationen Patient/Proband Nr.8

Patient 9 / Proband 9

Wertetabelle und graphische Darstellung der Plasmakonzentrationen nach Applikation von 15 mg Meloxicam p.o. bei terminal niereninsuffizienten Patienten und gesunden Vergleichsprobanden.

BQL : Unterhalb der Quantifizierungsgrenze [0,05 µg/ml]

Zeit [h]	0,00	1,00	2,00	3,00	5,00	6,00	7,00	8,00	10,00	12,00	24,00	48,00	n.HD
Pat.9	BQL	0,598	0,696	0,526	0,498	0,478	0,508	0,466	-	0,476	0,264	0,095	0,083
Prob.9	BQL	0,622	0,825	0,741	0,788	0,709	0,751	0,670	0,650	0,575	0,380	0,180	-

Tabelle 4/11 : Wertetabelle Patient/Proband Nr.9, Konzentrationen in µg/ml

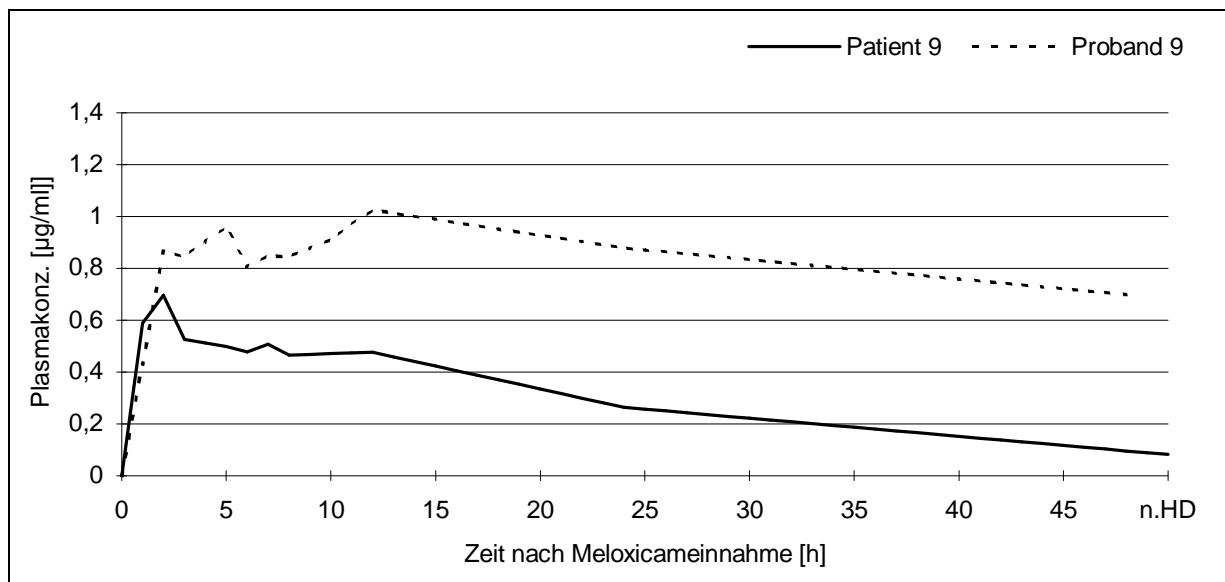


Abbildung 4/9 : Plasmakonzentrationen Patient/Proband Nr.9

Patient 10 / Proband 10

Wertetabelle und graphische Darstellung der Plasmakonzentrationen nach Applikation von 15 mg Meloxicam p.o. bei terminal niereninsuffizienten Patienten und gesunden Vergleichsprobanden.

BQL : Unterhalb der Quantifizierungsgrenze [0,05 µg/ml]

Zeit [h]	0,00	1,00	2,00	3,00	5,00	6,00	7,00	8,00	10,00	12,00	24,00	48,00	n.HD
Pat.10	BQL	0,484	0,453	0,406	0,411	0,438	0,380	0,372	-	0,295	0,198	BQL	BQL
Prob10	BQL	-	0,682	0,854	0,732	0,736	0,792	1,041	0,807	0,826	0,955	0,342	-

Tabelle 4/12 : Wertetabelle Patient/Proband Nr.10, Konzentrationen in µg/ml

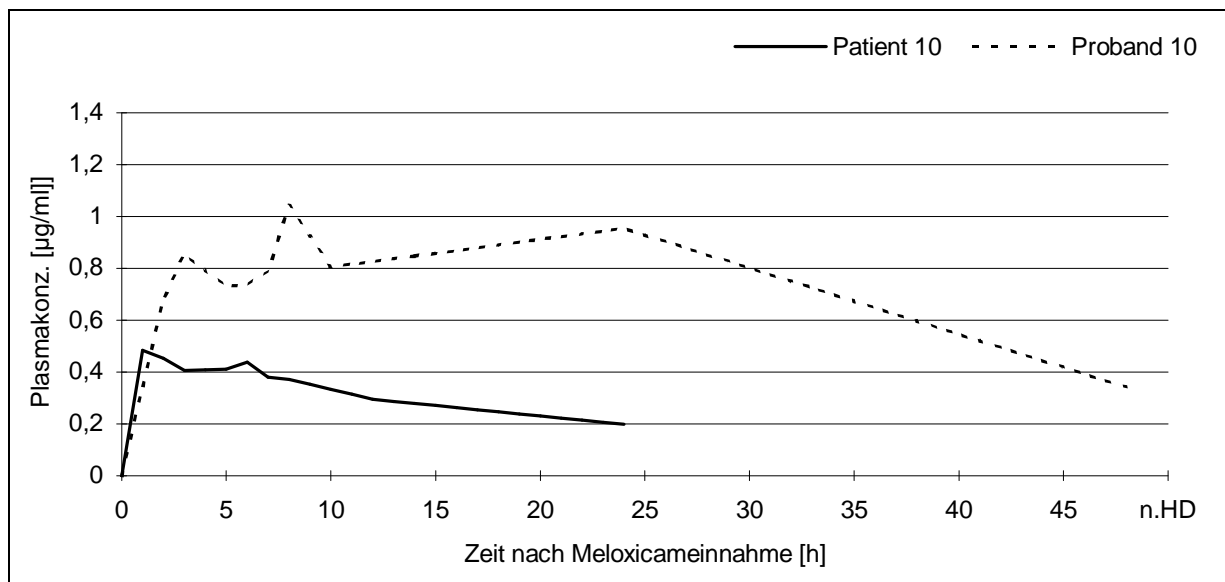


Abbildung 4/10 : Plasmakonzentrationen Patient/Proband Nr.10

Patient 11 / Proband 11

Wertetabelle und graphische Darstellung der Plasmakonzentrationen nach Applikation von 15 mg Meloxicam p.o. bei terminal niereninsuffizienten Patienten und gesunden Vergleichsprobanden.

BQL : Unterhalb der Quantifizierungsgrenze [0,05 µg/ml]

Zeit [h]	0,00	1,00	2,00	3,00	5,00	6,00	7,00	8,00	10,00	12,00	24,00	48,00	n.HD
Pat.11	BQL	0,112	0,404	0,672	0,631	0,629	0,626	0,639	-	0,357	0,05	BQL	BQL
Prob11	BQL	0,349	0,419	0,550	0,703	0,799	0,747	0,624	0,763	0,758	0,467	0,181	-

Tabelle 4/13 : Wertetabelle Patient/Proband Nr.11, Konzentrationen in µg/ml

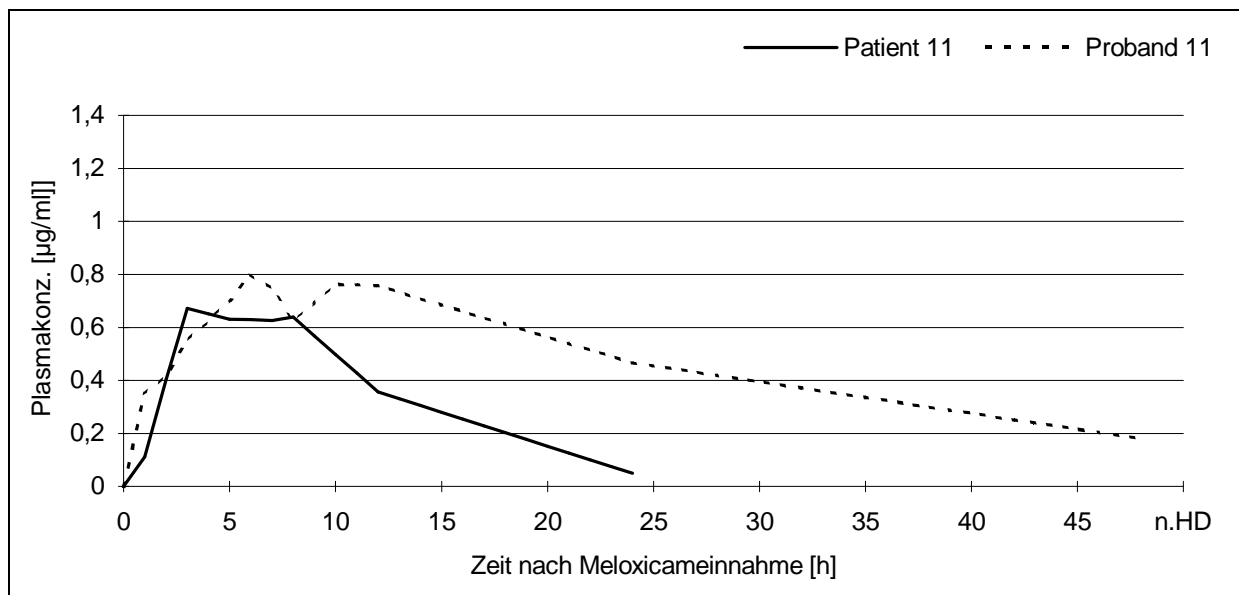


Abbildung 4/11 : Plasmakonzentrationen Patient/Proband Nr.11

Patient 12 / Proband 12

Wertetabelle und graphische Darstellung der Plasmakonzentrationen nach Applikation von 15 mg Meloxicam p.o. bei terminal niereninsuffizienten Patienten und gesunden Vergleichsprobanden.

BQL : Unterhalb der Quantifizierungsgrenze [0,05 µg/ml]

Zeit [h]	0,00	1,00	2,00	3,00	5,00	6,00	7,00	8,00	10,00	12,00	24,00	48,00	n.HD
Pat.12	BQL	0,101	0,309	0,310	0,310	0,319	0,315	0,366	-	0,340	0,150	0,050	BQL
Prob12	BQL	0,300	0,627	0,771	0,717	0,697	0,683	0,677	0,682	0,692	0,554	0,260	-

Tabelle 4/14 : Wertetabelle Patient/Proband Nr.12, Konzentrationen in µg/ml

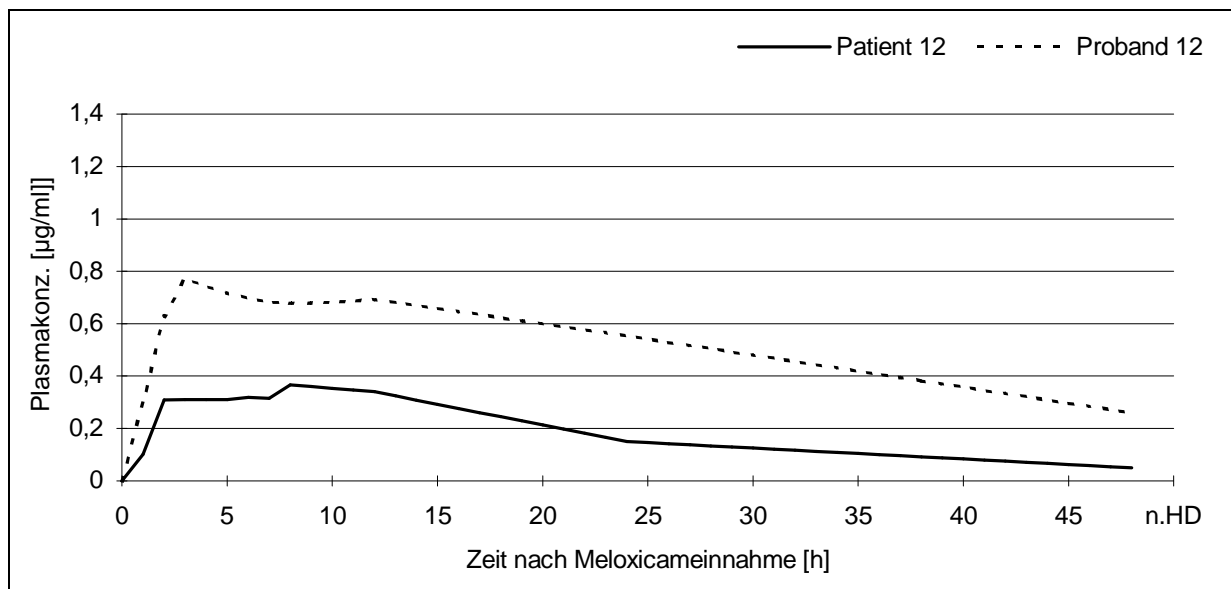


Abbildung 4/12 : Plasmakonzentrationen Patient/Proband Nr.12

Mittlere Plasmakonzentration (g.mittel) und Varianz von 12 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und 12 gesunden Vergleichsprobanden nach oraler Einnahme von 15 mg Meloxicam :

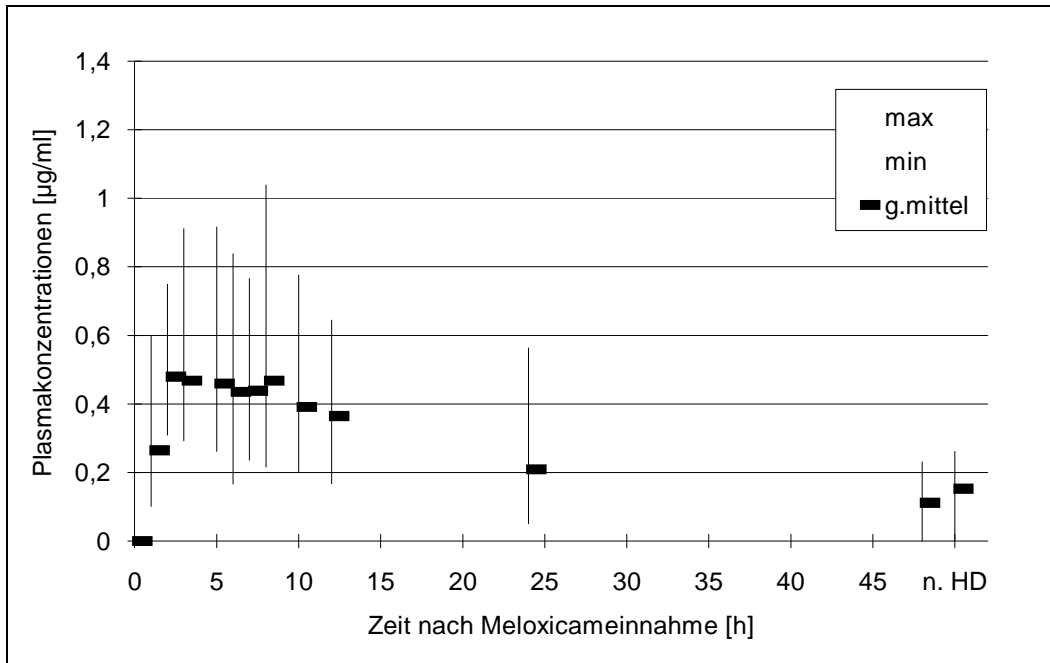


Abbildung 4/13 : g.mittel der Plasmakonz. bei 12 Patienten mit term. Niereninsuffizienz

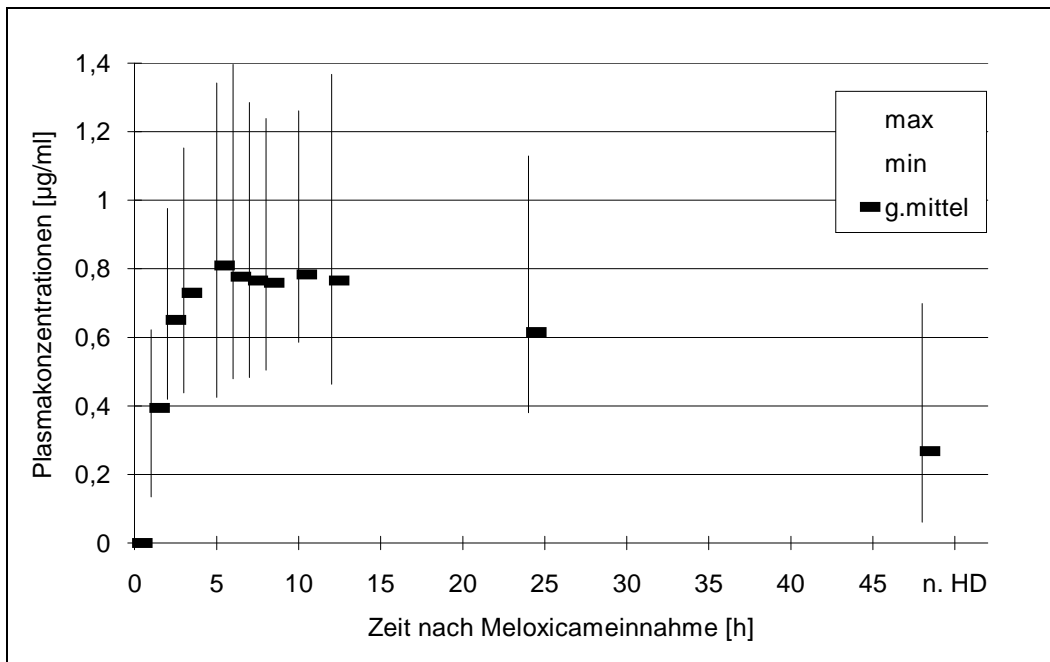


Abbildung 4/14 : g.mittel der Plasmakonz. bei 12 gesunden Vergleichsprobanden

Gesamtdarstellung der mittleren Plasmakonzentrationen (g.mittel) bei Probanden und Patienten nach Meloxicameinnahme :

Zeit [h]	0,00	1,00	2,00	3,00	5,00	6,00	7,00	8,00	10,00	12,00	24,00	48,00	n.HD
Pat.	BQL	0,264	0,480	0,467	0,460	0,435	0,440	0,469	0,392	0,364	0,210	0,112	0,154
Prob.	BQL	0,393	0,652	0,731	0,810	0,777	0,767	0,760	0,783	0,765	0,615	0,267	-

Tabelle 4/15 : g.mittel der Plasmakonzentrationen bei Patienten und Probanden

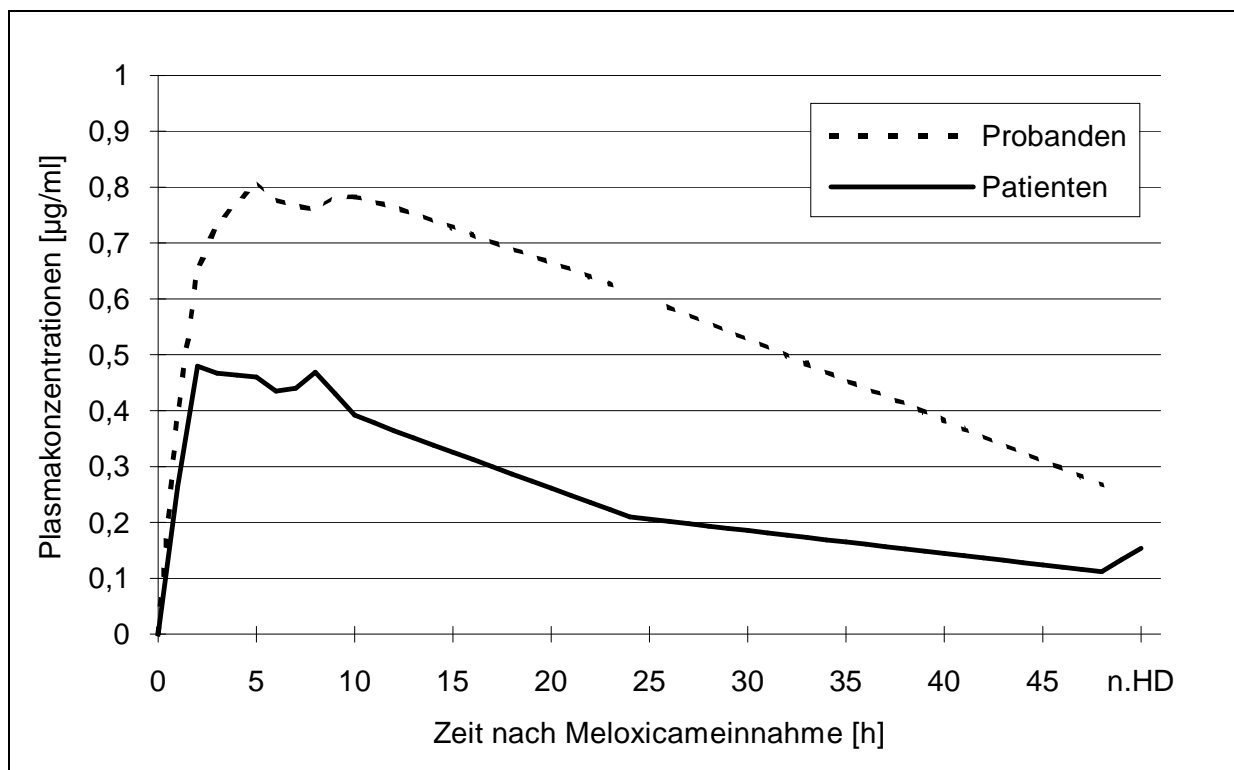


Abbildung 4/15 : g.mittel der Plasmakonzentrationen bei Patienten und Probanden

4.3 Pharmakokinetische Auswertungen

Patient Nr.	Alter / sex	C _{max} [µg/ml]	t _{max} [h]	λ _z l/h	t _{1/2} [h]	AUC _{0-1f} [µg•h/ml]	AUC _{0-∞} [µg•h/ml]	MRT _{tot} [h]	CL/f [ml/min]	V _z /f [l]
1	63 f	0,347	2,0	0,035	19,7	4,5	8,0	28,5	31,2	53,3
2	60 m	0,563	5,0	0,042	16,3	12,0	13,8	23,8	18,1	25,5
3	22 m	1,040	8,0	0,039	17,4	23,5	27,8	27,0	8,99	13,5
4	22 m	0,523	2,0	0,028	24,1	12,2	16,1	33,5	15,5	32,3
5	55 f	0,916	5,0	0,034	20,2	24,9	30,9	29,5	8,10	14,1
6	51 f	0,420	2,0	0,041	16,9	11,4	13,3	25,5	18,8	27,4
7	56 f	0,485	3,0	0,067	10,3	6,7	8,7	16,2	28,8	25,7
8	60 m	0,568	8,0	0,018	38,5	16,8	29,5	56,0	8,49	28,3
9	54 m	0,696	2,0	0,044	15,6	14,7	16,8	23,1	14,9	20,1
10	50 f	0,484	1,0	0,038	18,0	7,5	12,5	26,3	20,0	31,1
11	58 f	0,672	3,0	0,160	4,32	8,5	8,8	9,17	28,4	10,6
12	32 m	0,366	8,0	0,052	13,3	8,9	9,8	20,8	25,4	29,2
max	63	1,040	8,0	0,160	38,5	24,9	30,9	56,0	31,2	53,3
min	22	0,347	1,0	0,018	4,3	4,5	8,0	9,2	8,1	10,6
median	54,5	0,543	3,0	0,040	17,2	11,7	13,6	25,9	18,5	26,6
mittel	48,6	0,590	4,1	0,050	17,9	12,6	16,3	26,6	18,9	25,9
g.mittel	45,9	0,559	3,3	0,043	16,1	11,2	14,6	24,6	17,1	23,8

Tabelle 4/16 : Pharmakokinetische Ergebnisse bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz

Patient Nr.	Alter / sex	C _{max} [µg/ml]	t _{max} [h]	λ _z l/h	t _{1/2} [h]	AUC _{0-1f} [µg•h/ml]	AUC _{0-∞} [µg•h/ml]	MRT _{tot} [h]	CL/f [ml/min]	V _z /f [l]
1	61 f	1,37	6,0	0,033	20,9	48,1	63,5	34,3	3,94	7,13
2	64 m	1,03	5,0	0,025	26,7	30,1	44,2	41,7	5,65	13,1
3	26 m	1,03	12,0	0,010	66,0	40,1	106,3	97,8	2,35	13,4
4	24 m	0,585	10,0	0,035	19,3	17,3	21,7	31,7	11,5	19,2
5	60 f	0,884	5,0	0,015	45,8	34,5	71,2	69,7	3,51	13,9
6	46 f	0,878	12,0	0,027	25,4	28,9	40,9	39,0	6,11	13,4
7	53 f	0,895	10,0	0,034	19,9	25,2	31,4	29,5	7,97	13,7
8	65 m	0,824	3,0	0,066	10,4	19,6	20,6	17,8	12,2	10,9
9	54 m	0,825	2,0	0,031	22,2	24,4	27,3	31,9	9,16	17,6
10	53 f	1,04	8,0	0,042	16,2	35,1	43,1	30,1	5,80	8,14
11	57 f	0,799	6,0	0,039	17,4	22,4	26,9	27,6	9,28	14,0
12	33 m	0,771	3,0	0,029	23,2	28,7	32,9	35,9	7,60	15,3
max	65,0	1,37	12	0,066	66,0	48,1	106,3	97,8	12,2	19,2
min	24,0	0,585	2,0	0,010	10,4	17,3	20,6	17,8	2,35	7,13
median	53,5	0,881	6,0	0,032	21,6	28,8	36,9	33,1	6,86	13,6
mittel	49,7	0,977	6,8	0,032	26,1	29,5	44,2	40,6	7,09	13,3
g.mittel	47,3	0,893	5,9	0,029	23,2	28,4	39,1	36,7	6,4	12,9

Tabelle 4/17 : Pharmakokinetische Ergebnisse bei gesunden Vergleichsprobanden

Die oben angeführten pharmakokinetischen Parameter wurden aus den unter den Punkten 4.1 und 4.2 aufgelisteten Plasmakonzentrationen nach den üblichen Berechnungsverfahren unter Verwendung der Programme „WinFunktion“ (41) und „TopFit“ (42) errechnet. MRT_{tot} wurde nach Gibaldi errechnet (43).

C_{max} und t_{max} konnten aus den Diagrammen abgelesen werden. Die Halbwertszeit $t_{1/2}$ wurde mittels der terminalen Eliminationskonstante λ_z , welche durch log-lineare Regression der Plasmakonzentration in der terminalen Phase geschätzt wurde, berechnet. AUC_{0-tf} wurde nach der Methode linearer Trapezoide berechnet. Die Plasmakonzentration zum Zeitpunkt des letzten bestimmten Wertes $C_{(tf)}$ und die terminale Eliminationskonstante λ_z dienten zur Berechnung von $AUC_{tf-\infty}$, welche mit AUC_{0-tf} zu $AUC_{0-\infty}$ summiert wurde. Die Gesamclearance CL/f wurde mittels $Dosis/AUC_{0-\infty}$ berechnet, das Verteilungsvolumen ergab sich aus Gesamclearance CL/f geteilt durch die terminale Eliminationskonstante λ_z .

Das Ziel der Studie war die Untersuchung des Effektes terminaler Niereninsuffizienz bei oraler Gabe von Meloxicam. Da eine relevante Abweichung im Vergleich mit anderen NSAID's nicht erwartet wurde, schien die Kalkulation mittels 95%-Konfidenzintervall zur Bioäquivalenzdarstellung für AUC , C_{max} , t_{max} und CL/f angemessen. Trotz gemessener relevanter Differenzen wurde das Konfidenzintervall beibehalten, welches mittels ANOVA (after logarithmic transformation, t_{max} jedoch ohne Transformation) (44) und dem nichtparametrischen Wilcoxon-Test (45) berechnet und überprüft wurde. Die gesunden Probanden dienten als Referenz. Hierfür wurde das Program SAS (39) eingesetzt.

Die pharmakokinetischen Parameter außer t_{max} wurden auf ihre Normalverteilung mittels des Shapiro-Wilk Tests (46) überprüft.

Die unterschiedlichen Körpergewichte und Körperoberflächen wurden bei der Berechnung der pharmakokinetischen Parameter nicht berücksichtigt, da dabei die Varianz für den Meloxicam-Parameter in der Regel deutlich zunimmt, die Mittelwerte sich aber nicht relevant ändern. Man würde also Unterschiede verwischen, was nicht erwünscht ist. Zudem hatte bisher in keiner Studie mit Meloxicam Körpergewicht oder Körperoberfläche einen Einfluß auf die Meloxicam-Plasmakonzentration.

Vergleich AUC und C_{max}

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zeigen eine um 60 %

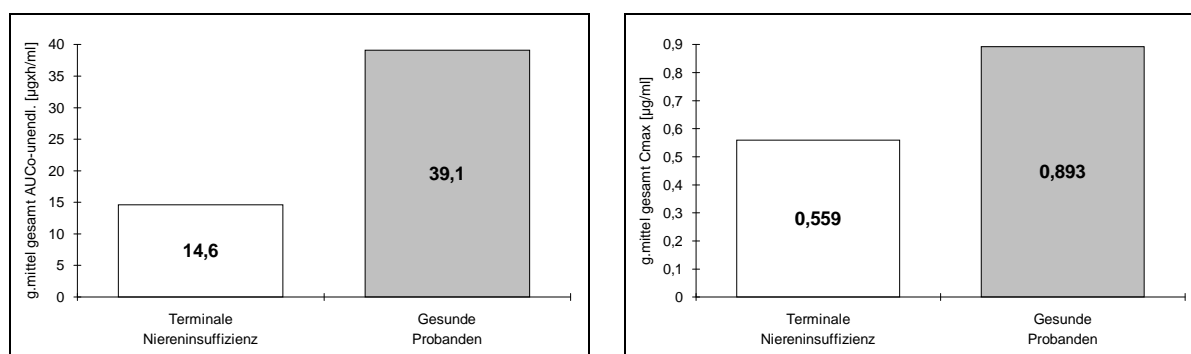


Abbildung 4/16 : Gesamt AUC und C_{max}

niedrigere AUC_{0-tf} (g.mittel) und daher auch eine um 63 % niedrigere AUC_{0-∞} (g.mittel) als die gesunden Vergleichsprobanden.

Parameter		Niereninsuffizient			Gesunde Probanden			Verhältnis # (%)	Konfidenzintervall (95%)
		mittel	g.mittel	gVK	mittel	g.mittel	gVK		
AUC _{0-tf}	[µg·h/ml]	12,6	11,3	53,9	29,5	28,4	30,2	39,6	16,7 - 59,0
AUC _{0-∞}	[µg·h/ml]	16,3	14,6	51,4	44,2	39,1	53,0	37,4	25,3 - 55,2

Verhältnis Niereninsuffizient : Gesunde Probanden, g.mittel

Tabelle 4/18 : Vergleich AUC

Die C_{max} - Werte liegen bei terminaler Niereninsuffizienz um etwa 37 % niedriger (g.mittel) als bei den gesunden Probanden.

Parameter		Niereninsuffizient			Gesunde Probanden			Verhältnis # (%)	Konfidenzintervall (95%)
		mittel	g.mittel	gVK	mittel	g.mittel	gVK		
C_{max}	[$\mu\text{g/ml}$]	0,590	0,559	34,6	0,911	0,893	21,0	62,2	48,1 - 81,5

Verhältnis Niereninsuffizient : Gesunde Probanden, g.mittel

Tabelle 4/19 : Vergleich C_{max}

Vergleich Gesamtclearance, Halbwertszeit und t_{max}

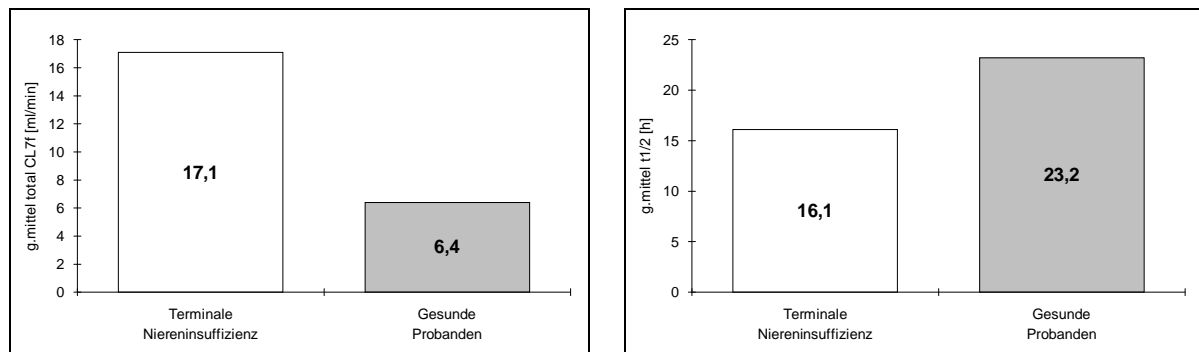


Abbildung 4/17 : Gesamtclearance und Halbwertszeit

Die niedrigeren AUC-Werte der Patienten spiegeln sich auch in der Meloxicam-Gesamtclearance. Diese ist bei den gesunden Probanden etwa 2,7

Parameter		Niereninsuffizient			Gesunde Probanden			Verhältnis # (%)	Konfidenzintervall (95%)
		mittel	g.mittel	gVK	mittel	g.mittel	gVK		
CL/f	[ml/min]	18,9	17,1	51,4	7,09	6,4	53,1	267	181 - 395

Verhältnis Niereninsuffizient : Gesunde Probanden, g.mittel

Tabelle 4/20 : Vergleich Gesamtclearance

mal niedriger als bei den niereninsuffizienten Patienten. Dies lässt sich durch die etwa dreifach höhere freie Meloxicamfraktion der Patienten (0,90% vs männlich 0,28% und weiblich 0,30%) erklären. Für den Metabolismus

Parameter		Niereninsuffizient			Gesunde Probanden			Verhältnis # (%)	Konfidenzintervall (95%)
		mittel	g.mittel	%gVK	mittel	g.mittel	%gVK		
$t_{1/2}$	[h]	17,9	16,1	56,0	26,1	23,2	50,6	69,1	43,6 - 110
t_{max}	[h]	4,1	3,0	64,8	6,8	6,0	51,4	57,7§	31,6 - 100§

Verhältnis Niereninsuffizient : Gesunde Probanden, g.mittel

§ nichtparametrische Schätzung

Tabelle 4/21 : Vergleich $t_{1/2}$ und t_{max}

steht pro Zeiteinheit mehr Substanz zur Verfügung, was zu einem Anstieg der Gesamtclearance führt (+167%).

Die terminal niereninsuffizienten Patienten erreichen die maximale Meloxicamkonzentration deutlich früher als die gesunden Probanden.

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit (g.mittel) war bei den Patienten etwas kürzer als bei den Probanden (-31%). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die kürzere Eliminationshalbwertszeit steht im Verhältnis zur höheren Clearance der Patienten.

Vergleich mittlere Verweildauer und Verteilungsvolumen

Das mittlere Verteilungsvolumen bei den Dialysepatienten ist etwa doppelt so hoch wie bei den Probanden. Die mittlere Verweildauer von Meloxicam unterscheidet sich bei beiden Gruppen um 33%.

Parameter		Niereninsuffizient			Gesunde Probanden			Verhältnis # (%)	Konfidenzintervall (95%)
		mittel	g.mittel	%gVK	mittel	g.mittel	%gVK		
λ_z	[h ⁻¹]	0,050	0,043	55,9	0,033	0,030	50,5	145	91,3 - 230
MRT _{tot}	[h]	26,6	24,6	44,9	40,6	36,7	46,2	66,9	45,0 - 99,5
V _{z/f}	[l]	25,9	23,8	47,0	13,3	12,9	29,1	185	124 - 276

Verhältnis Niereninsuffizient : Gesunde Probanden, g.mittel

Tabelle 4/22 : Vergleich terminale Eliminationskonstante, mittlere Verweildauer und Verteilungsvolumen

Vergleich Frei C_{max} und Frei AUC

Pat/Prob	Terminale Niereninsuffizienz		Gesunde Probanden	
	Frei C_{max} [$\mu\text{g/ml}$]	Frei $AUC_{0-\infty}$ [$\mu\text{g/ml}$]	Frei C_{max} [$\mu\text{g/ml}$]	Frei $AUC_{0-\infty}$ [$\mu\text{g/ml}$]
1	0,0031	0,072	0,0041	0,19
2	0,0050	0,12	0,0029	0,12
3	0,0093	0,25	0,0029	0,30
4	0,0047	0,14	0,0016	0,061
5	0,0082	0,28	0,0027	0,21
6	0,0038	0,12	0,0026	0,12
7	0,0043	0,078	0,0027	0,094
8	0,0051	0,26	0,0023	0,058
9	0,0062	0,15	0,0023	0,076
10	0,0043	0,11	0,0031	0,13
11	0,0060	0,079	0,0024	0,081
12	0,0033	0,088	0,0022	0,092
n	12	12	12	12
max	0,0093	0,28	0,0041	0,30
min	0,0031	0,072	0,0016	0,0058
median	0,0049	0,12	0,0026	0,11
mittel	0,0053	0,15	0,0026	0,13
g.mittel	0,0050	0,13	0,0026	0,11
St.Abw.	0,0019	0,07	0,0006	0,07
g.VK	35,9 %	51,3 %	22,8 %	56,0 %

Tabelle 4/23 : Frei C_{max} und Frei $AUC_{0-\infty}$ im Vergleich

Parameter	Terminal niereninsuffiziente Patienten	Gesunde Probanden	
Gesamt C_{max} (g.mittel, $\mu\text{g/ml}$)	0.56	0.89	
Gesamt $AUC_{0-\infty}$ (g.mittel, g·h/ml)	14,6	39,1	
Frei C_{max} (g.mittel, $\mu\text{g/ml}$)	0,0050	0,0026	
Frei $AUC_{0-\infty}$ (g.mittel, $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	0,13	0,11	
Freie Meloxicamfraktion (geometrisches Mittel, %)	0,895	m 0,28	w 0,30

Tabelle 4/24 : Freie Konzentrationen und Gesamtkonzentrationen Meloxicam

In anderen Studien zeigten Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz etwa dreifach höhere freie Plasmakonzentrationen (mittel 1,01 %, median 0,933 %) im Vergleich mit gesunden Probanden (mittel 0,296 %, median 0,324 %) nach einmaliger oraler Meloxicameinnahme (26).

Dies konnte auch im Rahmen der hier vorliegenden Studie bestätigt werden. Die freien Plasmakonzentrationen der Patienten liegen deutlich höher als die der gesunden Vergleichsprobanden.

Konzentrationsspitzen der Meloxicam-Metaboliten konnten weder bei den niereninsuffizienten Patienten noch bei den gesunden Probanden festgestellt werden.

Dialysierbarkeit von Meloxicam

Durch die Dialyse konnte keine Verringerung der Meloxicam-Plasmakonzentrationen erreicht werden.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
v.HD	BQL	0,084	0,161	0,122	0,196	0,078	BQL	0,231	0,095	BQL	BQL	0,050
n.HD	BQL	0,094	0,167	0,189	0,261	BQL	BQL	0,207	0,083	BQL	BQL	BQL

Tabelle 4/25 : Plasmakonzentrationen vor und nach Dialyse (Nachweisgrenze 0,05 µg/ml)

	mittel	median	g.mittel
v.HD	0,092	0,081	0,068
n.HD	0,096	0,054	0,062

Tabelle 4/26 : Mittlere Konzentration vor und nach Hämodialyse

In Tabelle 4/26 wurde bei Werten unterhalb der Quantifizierungsgrenze ½ BQL zur Berechnung von mittel, median und g.mittel angenommen, da nach 48 h bei vier Patienten und nach

Hämodialyse bei 6 Patienten die Meloxicamspiegel unterhalb der Nachweisgrenze lagen. Hätte man diese Werte ignoriert, wären die Mittelwerte falsch hoch. Hätte man sie gleich null gesetzt, wären die Mittelwerte falsch niedrig. Die Ergebnisse aller drei Varianten sind ähnlich.

Es findet sich keine relevante Konzentrationsänderung nach Hämodialyse.

Zusammenfassend können folgende Aussagen gemacht werden :

Die Gesamt-Plasmakonzentration ist bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz etwa zwei Drittel (63%) niedriger als bei gesunden Probanden, wobei die freie Maximalkonzentration etwa doppelt höher ist. Die freie AUC ist bei beiden nahezu gleich. Die Gesamtclearance der niereninsuffizienten Patienten ist aber deutlich höher, d.h. die erhöhte freie Plasmakonzentration wird durch eine höhere Gesamtclearance ausgeglichen.

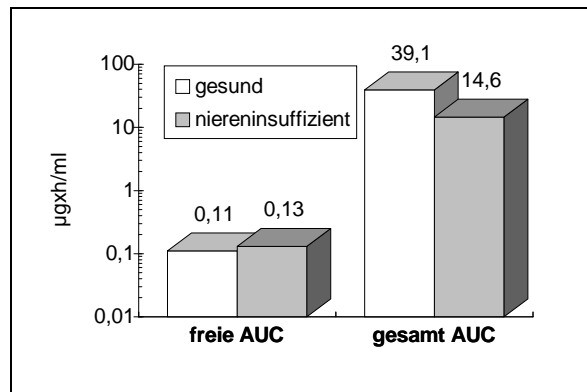


Abbildung 4/18 : Vergleich AUC frei und gesamt

Die Konzentration des freien Wirkstoffes stellt die entscheidende Größe für Wirkungen und Nebenwirkungen dar, so daß aufgrund dieser Ergebnisse die Dosierung von Meloxicam bei terminaler Niereninsuffizienz niedriger gewählt werden sollte.

Meloxicam ist nicht dialysierbar.

Es zeigt damit bei terminal niereninsuffizienten Patienten ein pharmakokinetisches Profil, welches den Beobachtungen bei anderen nichtsteroidalen Antirheumatika mit hoher Plasmaproteinbindung entspricht (27).

Patient 5 erhielt 24 Stunden nach Meloxicamgabe zweimal täglich 50 mg Diclofenac, Patient 8 erhielt während der Studie viermal täglich 300 mg Tiaprofensäure. Eine Interaktion mit Meloxicam durch Verdrängung von der Plasmaproteinbindung konnte hierbei nicht ganz ausgeschlossen werden. Eine Gesamtberechnung unter Ausschluß von Patient 5 und Patient 8 ergab keine

relevanten Unterschiede. Lediglich bei t_{\max} und $t_{1/2}$ traten statistisch signifikante Unterschiede auf.

Parameter		Niereninsuffizient			Gesunde Probanden			Verhältnis # (%)	Konfidenzintervall (95%)
		mittel	g.mittel	%gVK	mittel	g.mittel	%gVK		
AUC _{0-tf}	[µg·h/ml]	11,0	10,0	48,0	30,0	28,9	30,2	34,6	22,7 - 52,7
AUC _{0-∞}	[µg·h/ml]	13,3	12,6	39,7	43,8	39,3	49,2	32,2	22,8 - 45,4
C _{max}	[µg/ml]	0,560	0,531	33,8	0,922	0,901	23,0	59,0	43,6 - 79,6
t _{max}	[h]	3,6	2,5\$	-	7,4	7,0\$	-	44,7§	24,5 - 81,7§
CL/f	[ml/min]	21,0	19,8	39,7	6,94	6,37	49,2	311	220 - 438
λ _z	[h ⁻¹]	0,055	0,048	50,7	0,031	0,029	40,1	164	111 - 241
t _{1/2}	[h]	15,6	14,4	50,8	25,7	23,5	41,0	61,1	41,5 - 90,0
MRT _{tot}	[h]	23,4	22,2	37,9	40,0	37,0	37,7	60,0	44,5 - 80,9
V _{z/f}	[l]	26,9	24,6	48,2	13,5	13,0	31,7	189	118 - 303

Verhältnis Niereninsuffizient : Gesunde Probanden, g.mittel

\$ Median, § relative Differenz, nichtparametrische Schätzung

Tabelle 4/27 : Meßwerte und Berechnungen ohne Patient 5+8

4.4 Laborwertveränderungen und Nebenwirkungen

Die Auswertung der unter Punkt 3.2.1 genannten Laborparameter, der Elektrokardiographien sowie der Kreislaufparameter vor, während und nach der Studienteilnahme zeigte keine signifikanten Änderungen durch die Einnahme von Meloxicam.

Meloxicam wurde von allen Teilnehmern gut vertragen. Bei Patient 7 kam es im Rahmen der Studie zu depressiven Verstimmungen, Patient 8 zeigte 48 h p.a. einen Temperaturanstieg auf 38,4 °C. Bei beiden Ereignissen läßt sich ein Zusammenhang zur eingenommenen Substanz nicht nachweisen. Beide Ereignisse waren reversibel.

Bei den gesunden Vergleichsprobanden kam es in zwei Fällen zu Kopfschmerzen. Einer davon entwickelte zusätzlich einen Blutdruckabfall. Auch diese Nebenwirkungen waren reversibel.

5. DISKUSSION

Meloxicam zeigte im Rahmen der hier angeführten Untersuchungen ein pharmakokinetisches Profil, welches dem der anderen NSAID`s bei einmaliger Applikation an Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ähnelt (27,28,29,30).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien bei Piroxicam, Diclofenac, Naproxen und den aktiven Metaboliten von Nabumeton findet sich auch bei Meloxicam anscheinend keine Kumulation bei terminaler Niereninsuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden. Dies läßt sich anhand der $AUC_{0-\infty}$ der terminal niereninsuffizienten Patienten im Vergleich zur $AUC_{0-\infty}$ der gesunden Vergleichsprobanden nachvollziehen.

Die Hämodialyse hat aufgrund der hohen Proteinbindung erwartungsgemäß keinen Einfluß auf die Totalclearance von Meloxicam. Ähnliche Resultate wurden auch für Naproxen, Etodolac und die aktiven Metaboliten von Nabumeton beschrieben (30,31,32).

Die im Rahmen dieser Studie ermittelten Meßergebnisse waren zu erwarten und stimmen weitestgehend mit den aufgrund ähnlicher Studien bei anderen NSAID`s durchgeführten Messungen überein. Aus diesem Grund konnte auf eine Erhöhung der Teilnehmerzahl verzichtet werden.

Für die Wirkung einer Substanz ist die freie Fraktion die entscheidende Größe. Interessanterweise hat sich im Rahmen dieser Studie gezeigt, daß die freien Meloxicam-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz etwas höher, die Gesamtkonzentrationen aber im Vergleich mit gesunden Probanden deutlich niedriger liegen. Dieser Anstieg korreliert mit einer verhältnismäßigen Steigerung der Gesamtklearance auf das etwa 2,5-fache.

Die Größe der freien Meloxicamfraktion ist abhängig von der Höhe der Gesamtkonzentrationen (26) mit einer Abweichung von 0-10µg/ml.

Die freie Meloxicamfraktion war im Rahmen dieser Studie 3,2 bzw. 3,0 mal größer bei terminal niereninsuffizienten Patienten (0,895%) als bei gesunden männlichen (0,28%) oder weiblichen (0,30%) Probanden.

Die gesamt $AUC_{0-\infty}$ betrug im g.mittel 14,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bei den Patienten und 39,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bei den Probanden. Dies enthält auch die freien $AUC_{0-\infty}$ mit 0,13 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bei den Patienten und 0,11 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bei den Probanden. Der jeweils geometrische Mittelwert C_{max} lag bei 0,0050 $\mu\text{g}/\text{ml}$ b.z.w. 0,0026 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Das heißt, daß die freie Meloxicamfraktion bei terminaler Niereninsuffizienz ansteigt, wenn sie nicht durch Erniedrigung von gesamt C_{max} oder gesamt $AUC_{0-\infty}$ kompensiert wird.

Die Erhöhung der freien Meloxicamkonzentration geht mit einer Erhöhung der Gesamtclearance einher. Dies könnte dadurch erklärt werden, daß lediglich freies Meloxicam durch die Membranen diffundieren und damit zur Metabolisierung zur Verfügung stehen kann. Dies ist der Fall, so lange die Dissoziation, bzw. die Trennung der Eiweißbindungen von Meloxicam niedriger ist als der folgende Transfer zu und in das Endoplasmatische Retikulum der Hepatozyten und anderen metabolisierenden Organzellen. Ansonsten unterläge der Metabolismus von Meloxicam einer Sättigung. Dies würde sich in einer Steigerung der Konzentration des freien Meloxicam und in einer Steigerung der Gesamtkonzentration im Plasma ausdrücken. Eine Anreicherung von Meloxicam würde die Wahrscheinlichkeit einer dosisbezogenen Rate an unerwünschten Wirkungen und Nebenwirkungen erhöhen.

Die freie $AUC_{0-\infty}$ beider untersuchter Gruppen ist ähnlich. Die Meloxicam-Gesamtkonzentration ist bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz niedriger, die freien maximalen Plasmakonzentrationen C_{max} sind deutlich höher. Die Wirkung dieser höheren C_{max} bleibt zu untersuchen.

Der Grund für die erhöhte freie Plasmakonzentration ist unklar. Meloxicam zeigt, wie andere NSAID's auch, eine hohe Plasmaproteinbindung. Wahrscheinlich wird im Gegensatz zu gesunden Probanden bei terminaler

Niereninsuffizienz der Grad der Plasma-Proteinbindung beeinflusst (27). Dies konnte auch schon für Piroxicam und Naproxen gezeigt werden, wobei die niedrigere Plasma-Proteinbindung in einem erhöhten Verteilungsvolumen resultierte (28,29).

Indometacin, ebenfalls hochgradig gebunden, zeigte hingegen keine Änderungen der Plasma-Proteinbindung bei terminaler Niereninsuffizienz. Dies läßt vermuten, daß Indometacin im Vergleich zu den anderen NSAID's eine andere Art der Proteinbindung eingeht (33).

Natürlich können auch Interaktionen mit anderen Substanzen den Grad der Plasma-Proteinbindung beeinflussen. Die Begleitmedikationen der Patienten dieser Studie ließen eine Verdrängung von Meloxicam von der Eiweißbindung aber nicht erwarten.

Eine Hämodialysetherapie kann durch Auslösung einer Verdrängung endogener, bei terminaler Niereninsuffizienz kumulierender Substanzen ebenfalls den Grad der Bindung an Proteine beeinflussen. Daraufhin sind mehr Bindungsstellen zur Medikamentenbindung verfügbar (27).

Die Gabe von Heparin bei urämischen Patienten unter Dialysetherapie kann die Bindungskapazität ebenfalls beeinflussen, was für Diflunisal gezeigt werden konnte (34).

Um eine Voraussage über die Hämodialysierbarkeit zu ermöglichen, wurde von Gwilt und Perrier ein Dialyseindex entwickelt, welcher Prozent freier Substanz im Plasma in Relation zum scheinbaren Verteilungsvolumen setzt (35). Für alle NSAID's mit Ausnahme der Salizylate, welche keine hohe Plasma-Proteinbindung zeigen, ergibt sich ein Verhältnis von unter 10. Deshalb ist es unwahrscheinlich, daß eine Hämodialysetherapie die Clearance der meisten NSAID's beeinflusst. Dies wurde belegt für Naproxen, Tenoxicam und Etodolac (31,32,36) und konnte auch für Meloxicam im Rahmen dieser Studie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz belegt werden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen zusammenfassend, daß sich das pharmakologische Profil von Meloxicam bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden verändert.

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zeigen niedrigere Meloxicam-Gesamtplasmakonzentrationen, haben aber eine höhere freie, ungebundene Meloxicam-Fraktion als gesunde Vergleichsprobanden. Die größere Fraktion freien Meloxicams wird durch eine höhere Gesamtclearance von Meloxicam ausgeglichen. Die freien $AUC_{0-\infty}$ sind in beiden Gruppen ähnlich, was dafür spricht, daß keine Kumulation von freiem Meloxicam stattfindet.

Freies C_{max} ist bei den nierengeschädigten Patienten deutlich höher als bei den Probanden.

Die Plasmakonzentrationen von Meloxicam ändern sich nicht unter Dialyse. Damit ist Meloxicam nicht dialysierbar.

Aufgrund der dargestellten Meßergebnisse und Überlegungen bei Applikation von 15mg bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sollte Meloxicam trotz der niedrigeren Gesamtkonzentrationen bei diesen Patienten niedriger dosiert gegeben werden als bei Nierengesunden. Die Dosis sollte im unteren Bereich der üblichen Dosierung für Erwachsene und damit bei etwa 7,5 mg/die liegen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Meloxicam ist ein neues Antirheumatikum aus der Reihe der Oxicame. Es hemmt nicht nur die rheumatischen Entzündungssymptome, sondern es wirkt zusätzlich der Knochen- und Knorpeldestruktion entgegen. Meloxicam zeigt die bisher größte Hemmwirkung auf die Prostaglandinsynthese. Durch die stärkere Hemmung der Cyclooxygenase 2 sind die gastralen Nebenwirkungen deutlich geringer im Vergleich zu den bisher etablierten nichtsteroidalen Antirheumatika. Meloxicam besitzt eine Halbwertszeit von etwa 20 Stunden. Die Metaboliten werden jeweils zur Hälfte über Urin und Fäces ausgeschieden.

Diese Studie beschreibt die Pharmakokinetik von Meloxicam bei einmaliger Dosierung von 15 mg an 12 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Vergleich zu 12 gesunden Probanden, welche in Alter, Größe und Geschlecht den Patienten entsprachen.

Die nüchternen Patienten bekamen am Tag nach der Dialyse morgens eine Kapsel Meloxicam. Über zwei Tage erfolgten regelmäßige Blutentnahmen zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen. Zusätzlich erfolgte eine Entnahme nach der nächsten Dialyse zur Kontrolle der Dialysierbarkeit von Meloxicam. Die Plasmakonzentrationen wurden mittels eines spezifischen und validierten HPLC-Assays bestimmt.

Die Plasmakonzentrationen waren bei den terminal niereninsuffizienten Patienten signifikant geringer (14,6 vs. 39,1 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{ml}$). Auch die mittlere Eliminations-Halbwertszeit war in dieser Gruppe etwas geringer (17,9 h vs. 26,1 h). Die freien Meloxicamkonzentrationen waren dagegen deutlich erhöht im Vergleich zu den gesunden Probanden (0,895 % vs. m 0,28 % / w 0,30 %). Dies drückt sich auch in der mittleren Gesamtclearance aus, welche bei den niereninsuffizienten Patienten signifikant höher war (18,9 vs. 7,09 $\text{ml}/\text{min.}$).

Meloxicam wird über einen Metabolismus eliminiert, der vermutlich von der freien Plasmakonzentration abhängig ist. Die maximale freie Plasmakonzentration C_{\max} ist bei den niereninsuffizienten Patienten signifikant höher (0,0050 $\mu\text{g/ml}$ vs 0,0026 $\mu\text{g/ml}$), während die freie Konzentration $AUC_{0-\infty}$ bei beiden Gruppen nahezu gleich hoch ist (0,13 vs 0,11 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$).

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zeigen signifikant geringere Meloxicam - Plasmakonzentrationen als die gesunden Vergleichsprobanden, die Konzentration freien Meloxicams, welche das entscheidende Kriterium für Wirkungen und Nebenwirkungen der Substanz darstellt, ist dagegen höher.

Daraus folgt, daß Meloxicam bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz geringer als bei nierengesunden Patienten dosiert werden sollte.

Eine Dialysierbarkeit von Meloxicam konnte nicht festgestellt werden.

Meloxicam wurde von Patienten und Probanden gut vertragen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Behrend T, Lawrence JS (1977) Epidemiologie der rheumatischen Erkrankungen. Epidemiologie und präventive Medizin. Enke, Stuttgart
- (2) Roche Lexikon Medizin (1987) 2. Auflage: 1483
- (3) Thomas L (1984) Labor und Diagnose , 2. Auflage: 620
Med. Verlagsgesellschaft Marburg/Lahn
- (4) Rodman GP, Benedek TG (1970) The early historie of antirheumatik drugs.
Arthritis Rheum 13: 145
- (5) Forestier J (1935) RA and it's treatment by gold salts.
J Lab Clin Med 20: 827
- (6) Freedman A, Bach F (1963) Mepacrine and RA. Lancet 2: 321
- (7) Svartz N. (1942) Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation.
Acta Med Scand 60: 577 - 598
- (8) Mutschler E. (1991) Arzneimittelwirkungen, 6. Auflage: 185
Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart
- (9) Münch.med.Wschr. 133 (1991) Beilage 120, Leitartikel 1
MMV Medizin Verlag GmbH München
- (10) Hengels KJ (1991) Nicht-steroidale Antirheumatika und der Gastrointestinaltrakt.
Münch.med.Wschr. 133 Beilage 120: 4, MMV Medizin Verlag GmbH München
- (11) Engelhardt G (1994) Meloxicam: A potent inhibitor of COX-2. Data presented at 9 th
International Conference on Prostaglandins and Releated Compounds
Florence, Italy: 82
- (12) Engelhardt G (1987) Wirkung von UH-AC 62 XX, Piroxicam und Diclofenac gegen die
Knorpel-Knochen-Destruktion, Milzgewichtszunahme, Erhöhung der ESR und die
Veränderungen der Serumeiweißzusammensetzung von an Adjuvansarthritis leidenden
Ratten, U88-0836
- (13) Engelhardt G (1987) Inhibition of carrageenan oedeme of rat indpaw by meloxicam and
other NSAIDs. Comparison of potency on the base of the AUCs of single oral doses,
U88-0743
- (14) Engelhardt G (1980) Pharmacological expose on UH-AC 62 XX, U80-0053
- (15) Mitchell JA, Akarasereemont P, Thiemermann Chr, Flower RJ, Vane JR (1993)
Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and
inducible cyclooxygenase. Proc Natl Acad Sci USA 90: 11693-11697
- (16) Engelhardt G, Bögel R, Schnitzler Chr, Utzmann R (1996) Meloxicam: Influence on
arachidonic acid metabolism. Part II, in vivo findings. Biochem Pharmacol 51: 29-38
- (17) Engelhardt G (1982) UH AC 62 XX - Piroxicam. Comparison of the duration of action of
an oral single dose in the rat. U90-0430

- (18) Narjes H, Bluhmki E (1989) Efficacy and tolerance of Meloxicam in daily doses of 15, 30 and 60 mg Meloxicam and Piroxicam in a daily dose of 20 mg in Patients with rheumatoid arthritis, IP-Nr. 107.14: U89-0414
- (19) Trummlitz G, Distel M (1990) UHAC 62 XX Investigational drug brochure. Boehringer Ingelheim limited, Aug. 15
- (20) Meisel AD (1986) Clinical benefits and comparative safety of Piroxicam. American Journal of Medicine, Volume 81: 15-21
- (21) Editorial development by ADIS (1987) Tenoxicam in perspective
- (22) Tütck D, Boulton-Jones JM, North N, Heinzel G, Nehmiz G (1995a) Determination of the steady-state pharmacokinetics of meloxicam 15 mg once daily in subjects with mild, moderate or no renal impairment. Rheumatol Eur 24 [Suppl 3]: 221
- (23) Borodyn PE, Miniewicz BM (1984) Metabolic disposition of Isoxicam in man, monkey, dog and rat. Drug metabol. disp. 12: 44 - 451
- (24) Engelhardt G, Trummlitz G (1989) Biological activity of the main metabolites of Meloxicam. 3rd interscience conference on inflammation, abstract 213
- (25) Medical Report (1989) Study IP - No. 107.14, Boehringer Ingelheim limited
- (26) Türcck D (1993) In vivo plasma protein binding of UH-AC 62 XX (meloxicam) in humans Internal report Boehringer Ingelheim U93-0340
- (27) Lin JH, Cocchetto DM, Duggan DE (1987) Protein binding as a primary determinant of the clinical pharmacokinetic properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs Clin. Pharmacokinetic 12 : 402-432
- (28) Verbeeck PK, Blackburn JL, Loewen GR (1983) Clinical pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clin Pharmacokinet 8 : 297-331
- (29) Anttila M, Haataja M, Kasanen A (1980) Pharmacokinetics of naproxen in subjects with normal and impaired renal function, Eur J Clin Pharmacol 18 : 263-268
- (30) Brier ME, Sloan RS, Aronoff GR (1995) Population pharmacokinetics of the active metabolite of nabumetone in renal dysfunction. Clin Pharmacol Ther 57 : 622-627
- (31) Weber SS, Troutman WG, Trujeque L (1979) Effect of hemodialysis on plasma naproxen concentration. Am J Hosp Pharm 36 : 1567-1569
- (32) Brater DC, Lassetter KC (1989) Profile of etodolac: pharmacokinetic evaluation in special populations. Clin Rheumatol 98 [Suppl 1]: 25-35
- (33) Sjöholm I, Kober A, Odar-Cederlöf I, Borga O ((1976) Protein binding of drugs in uremic and normal serum: the role of endogenous binding inhibitors. Biochem Pharmacol 25: 1205-1213
- (34) Verbeeck RK, DeSchepper PJ (1980) Influence of chronic renal failure and hemodialysis on diflunisal protein binding. Clin Pharmacol Ther 27: 628-635
- (35) Gwilt PR, Perrier D (1978) Plasma protein binding and distribution characteristics of drugs as indices of their hemodialyzability. Clin Pharmacol Ther 24: 154-161
- (36) Al-Ghamdi, Al-Mohanna, Al-Mustafa AZ , Al-Saeed IS (1992) The effect of hemodialysis

on the pharmacokinetics of tenoxicam in patients with end-stage renal disease.

Eur J Clin Pharmacol 43: 197-199

- (37) Bolten WW (1996) Rheuma und Magen-Darm-Trakt. Dt Ärztebl; 93: A-380-384 [Heft 7]
- (38) Bolten W (1991) Therapie mit NSAR nicht ohne Risiken. Münch.med.Wschr. 133 Beilage 124. MMV Medizin Verlag GmbH München
- (39) SAS für Windows 3.1 Version 6.08 (1992) The SAS Institute Inc.
- (40) Schepers C, Türck D, Narjes H, Bluhmki E (1992) Determination of the relative bioavailability of 15mg UH-AC 62 XX tablets compared with 15 mg UH-AC 62 XX capsules after oral administration over 7 days to healthy volunteers (Trial-No. 107.74) Boehringer Ingelheim Doc-No. U93-0094
- (41) Polster S (1995) WinFunktion für Windows 3.1 Bürohandels- und Verlagsgesellschaft mbH, Korschbroich
- (42) Heinzl G, Woloszczak R, Thomann P (1993) TopFit 2.0 Pharmacokinetic and pharmacodynamikdata analysis system for the PC. Gustav Fischer publ., Stuttgart-Jena-New York
- (43) Gibaldi M (1984) Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics Chapter 2: Noncompartmental Methods. Lea & Febiger, Philadelphia
- (44) Wijnand HP, Timmer CJ (1983) Mini-computer programs for bioequivalence testing of pharmaceutical drug formulations in two-way-cross-over studies Programs in Biomedicine 17 : 73-88
- (45) Steinijans VW, Diletti E (1983) Statistical analyses of bioavailability studies : parametric and nonparametric confidence intervals. Eur J Clin Pharmacol 24 : 127-136
- (46) Shapiro S, Wilk M (1965) An analysis of variance test for normality (complete samples) Biometrika 53 : 591-611

8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- (1/1) Doris Jentsch / Jutta Liebelt : 30 Jahre Rheumatologie. pmi-Verlag Frankfurt 1987, 7
- (1/2) Doris Jentsch / Jutta Liebelt : 30 Jahre Rheumatologie. pmi-Verlag Frankfurt 1987, 7
- (1/3) Doris Jentsch / Jutta Liebelt : 30 Jahre Rheumatologie. pmi-Verlag Frankfurt 1987, 8
- (1/4) Münch.Med.Wschr., Extrablatt 36, 14. Juli 1985, 3
MMV Medizin Verlag GmbH München
- (1/5) Doris Jentsch / Jutta Liebelt : 30 Jahre Rheumatologie. pmi-Verlag Frankfurt 1987, 15
- (1/6) Fritz U.Niethard / Joachim Pfeil : Orthopädie
Hippokrates Verlag Stuttgart, 2 Aufl. 1992, 389
- (1/7) Doris Jentsch / Jutta Liebelt : 30 Jahre Rheumatologie. pmi-Verlag Frankfurt 1987, 37
- (1/8) Doris Jentsch / Jutta Liebelt : 30 Jahre Rheumatologie. pmi-Verlag Frankfurt 1987, 10
- (1/9) Samuelsson, B. : An Elucidation of the Arachidonic Acid Cascade
Drugs 33 (Suppl. 1), 2 - 9 (1987)
- (1/10) Bach, G.L. : Vom Nutzen der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR)
Münch.med.Wschr. 133 (1991) Beilage 124, 2. MMV Medizin Verlag GmbH München
- (1/11) Bolten, W. : Therapie mit NSAR nicht ohne Risiken
Münch.med.Wschr. 133 (1991) Beilage 124, 3
MMV Medizin Verlag GmbH München
- (2/1) Meloxicam (UH-AC 62 XX) Investigational drug brochure
Boehringer Ingelheim, 6th Edition, August 15, 1990, 8
- (2/2) Symposium of Piroxicam
The American Journal of Medicine, Volume 81 (suppl 5B), Fig.1. November 28, 1986
- (2/3) Meloxicam (UH-AC 62 XX) Investigational drug brochure
Boehringer Ingelheim, 6th Edition, August 15, 1990, 30

9. DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. D. Höffler, Direktor der Medizinischen Klinik III des Städtischen Klinikums Darmstadt, für die Überlassung des Themas, der Materialien und des Arbeitsplatzes im Labor, insbesondere für die Anregungen und die freundliche Beratung bei der Durchführung und Niederschrift der vorliegenden Arbeit.

Herrn Oberarzt Dr. med. Niemeyer danke ich für die praktische Unterstützung bei den Problemen des klinischen Alltags und die kritische Durchsicht der Arbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Ing. Koeppe, Strahleninstitut des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin, für die kritische Durchsicht und Korrektur der statistischen Berechnungen der Arbeit.

Bei Frau A. Przyklick bedanke ich mich für die geduldige und freundliche Einweisung in die Laborarbeit.

Die Firmen Dr. Karl Thomae GmbH b.z.w. Boehringer Ingelheim Deutschland GmbH stellten die Testsubstanz zur Verfügung. Weiterhin übernahm deren Labor die Ermittlung der Plasmakonzentrationen. Herrn Dr. rer. nat. G. Reichert, Frau Lange-Schneemilch, Herrn Heinzl und Herrn Dr. Narjes danke ich für die freundliche Zusammenarbeit.

Abschließend danke ich meinen Eltern, Christa und Karl-Heinz Schwarze, sowie allen Freunden, deren ständige Motivationen zum erfolgreichen Abschluß der Arbeit entscheidend beigetragen haben.

10. ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Zur Pharmakokinetik von Meloxicam bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz

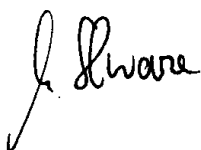
in der Medizinischen Klinik III des Städtischen Klinikums Darmstadt unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. D. Höffler ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde im European Journal of Clinical Pharmacology (1996) 51 : 309 - 313 veröffentlicht unter dem Titel :

„D. Türck, A. Schwarze, D. Höffler, H. H. Narjes, G. Nehmiz, G. Heinzel: Pharmacokinetics of meloxicam in patients with end-stage renal failure on haemodialysis: a comparison with healthy volunteers“.

Plauen, 16. Februar 1998



Andreas Schwarze

11. LEBENS LAUF

Andreas Schwarze

Zürnerstr. 21
08527 Plauen
Tel. & Fax: 03741-421633

Persönliche Angaben:

Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Geburtsdatum: 10.12.1965
Geburtsort: Darmstadt
Konfession: ohne
Eltern: Karl-Heinz Schwarze, Dipl.-Wirtsch.-Ing.
Christa Schwarze, Lehrerin

Schulbildung:

Elly-Heuß-Knapp-Grundschule Darmstadt: Juli 1972 - Juni 1976
Georg-Büchner-Gymnasium Darmstadt: Juli 1976 - Juni 1985
Abitur: Juni 1985

Zivildienst:

Oktober 1985 - Mai 1987 beim DRK-Darmstadt: Mobiler Sozialer Hilfsdienst und Rettungsdienst

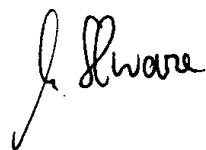
Studium:

1988 - 1995
Johann-Wolfgang-Goethe - Universität Frankfurt am Main
Studienfach: Humanmedizin
Staatsexamen: 5.5.1995

Berufstätigkeit:

1.7.1995 - 31.12.1996 AiP Anästhesie und Intensivtherapie im Kreiskrankenhaus Groß-Gerau
seit 1.2.1997 als Assistenzarzt in Weiterbildung in der Abteilung für Anaesthesie und Intensivmedizin am Vogtlandklinikum Plauen mit dem Ziel der Facharztanerkennung für Anaesthesie.

Plauen, 16. Februar 1998



Andreas Schwarze