

Nichtsteroidale Antirheumatika, aktualisierte Empfehlungen zur Verordnung

Wolfgang Bolten*, Klaus Krüger#, Susanne Reiter\$ für die Kommission
Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

* Klaus-Miehlke-Klinik, Rheumatologie, Leibnizstr. 23, 65191 Wiesbaden

Praxiszentrum Rheumatologie St. Bonifatius Str. 5, 81541 München

\$ BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Korrespondenzadresse:

Dr. Wolfgang W. Bolten

Klaus Miehlke-Klinik

Rheumatologie

Leibnizstr. 23

65191 Wiesbaden

wbolten@em.uni-frankfurt.de

veröffentlicht auf der DGRh-Homepage, 28. Oktober 2009

Wirksamkeit

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) gehören zu den häufig verwendeten Arzneimitteln. Trotz ihrer pharmakologischen Verschiedenheit haben diese Prostaglandinsynthesehemmer in klinischen Studien bei rheumatischen Erkrankungen im Mittel eine etwa gleiche antiphlogistisch/analgetische Potenz. Dennoch können verschiedene traditionelle NSAR (tNSAR) oder COX-2-selektive NSAR (Coxibe) bei individuellen Patienten unterschiedlich effektiv sein. So kann bei ausbleibendem Therapieerfolg ggf. der Wechsel auf ein anderes NSAR doch noch zum Erfolg führen.

Häufige reversible Nebenwirkungen

Von möglichen unerwünschten NSAR-Wirkungen sind zahlreiche Organe und Organsysteme betroffen. Die meist reversiblen Veränderungen werden in der Regel frühzeitig im Rahmen von Verlaufs- und Sicherheitskontrollen erkannt, sodass Gegenmaßnahmen rechtzeitig getroffen werden können. Im Unterschied zu tNSAR treten im Allgemeinen unter Coxiben gastrointestinale Läsionen (1) und Acetylsalicylsäure-hypersensitive Asthmaanfälle (2) seltener auf.

Schwere Nebenwirkungen

Unter den schweren unerwünschten NSAR- Wirkungen stellen gastrointestinale und kardiovaskuläre Ereignisse eine Besonderheit dar, weil sie sich ohne vorausgehende Warnsignale und mit hohem Komplikationspotenzial (z.B. gastrointestinale Blutung oder Perforation, Myokardinfarkt) entwickeln können. Schwere hepatotoxische Wirkungen wurden dosisabhängig unter Paracetamol (3;4) sowie unter Nimesulid, Ibuprofen oder Diclofenac (5) während der ersten Wochen der Einnahme

in 3,1-23,4/100 000 Patientenjahren dokumentiert. Unter Lumiracoxib wurden schwere hepatotoxische Ereignisse in 7,6/100 000 Patientenjahre berichtet. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat im November 2007 nach Bewertung aller Nebenwirkungsberichte über Leberschädigungen nach Anwendung von Lumiracoxib vorläufig das Ruhen der Zulassung für Lumiracoxib-haltige Arzneimittel angeordnet (6).

Ggf. fatal verlaufende gastrointestinale, kardiovaskuläre oder hepatische Wirkungen müssen am individuellen Patientenprofil orientiert schon bei der Verordnungsentscheidung berücksichtigt werden. Das Wissen um die Besonderheiten einzelner NSAR (besondere pharmakologische Charakteristika, pharmakokinetisches Profil) sowie die Kenntnis der Kriterien zur Beurteilung des individuellen Risikos eines Patienten tragen zu einer patientengerechten und risikokontrollierten Therapie bei.

Durch die Forschungsergebnisse und Erfahrungen im Zusammenhang mit der Einführung von Coxiben ist das Wissen über die NSAR entscheidend angewachsen (7;8). Der neue Kenntnisstand findet aber nur langsam in die informellen Texte zur alten Arzneimittelgruppe der tNSAR Eingang. Dagegen wurden den neueren Coxiben frühzeitig im Rahmen der zentralen Zulassungsverfahren die entsprechenden Informationen beigelegt.

Die europäische Arzneimittelbehörde EMA fordert jetzt die Vereinheitlichung der Informationen für Patienten und Fachkreise im europäischen Raum für alle NSAR ein. Dazu hat eine wissenschaftliche Arbeitsgruppe (PhVWP, Pharmacovigilance Working Party) Schlüsselemente für die Fachinformationen zur Bewertung gastrointestinaler, kardiovaskulärer und dermatologischer NSAR-Nebenwirkungen erarbeitet (9). Auf deren Basis werden die informativen Texte nahezu aller systemisch anwendbaren tNSAR aktualisiert (10). Die Zulassungsinhaber dieser Arzneimittel wurden vom BfArM aufgefordert, die Textänderungen umzusetzen.

Sonderfall Piroxicam

Piroxicam wurde gesondert einem europäischen Risikobewertungsverfahren zugeführt. Die EMA hat im Juni 2007 empfohlen, die Anwendung von Piroxicam aufgrund seines vergleichsweise hohen Risikos für gastrointestinale Nebenwirkungen und der Gefahr schwerwiegender Hautreaktionen einzuschränken (11). Piroxicam ist nicht mehr als NSAR der ersten Wahl indiziert und es soll nicht bei der Kurzzeittherapie rheumatischer Beschwerden verordnet werden. Bei OA-, RA- oder SpA- Patienten kann Piroxicam mit der Tageshöchstdosis von 20 mg von Ärzten mit Erfahrungen in der Behandlung dieser Erkrankungen verordnet werden (12).

Gastrointestinale Risikoadaption

Das durchschnittliche Risiko für klinisch relevante Nebenwirkungen des oberen Gastrointestinaltrakts beträgt unter tNSAR Therapie 3,0 – 4,5% (13). Naproxen hat ein vergleichsweise hohes gastrointestinales Risikopotenzial (14;15). Mit einer

Blutung, Perforation oder klinisch relevanten Ulzera muss in 1,0 – 2 % der tNSAR-Patienten gerechnet werden (1,13). Eine gemeinsame Gabe mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) erhöht das Risiko um einen Faktor 2-4. Ohne gastroprotektive Maßnahmen sterben in Deutschland jährlich ca. 2000 Menschen an den Folgen gastrointestinaler tNSAR-Komplikationen (16;17). Die individuelle gastrointestinale Gefährdung hängt wesentlich vom Risikoprofil eines Patienten ab. Ohne GI-Risikofaktoren ist die Komplikationswahrscheinlichkeit deutlich geringer. Prophylaxemaßnahmen sind dann nicht erforderlich.

Gastrointestinale Schutzmaßnahmen sind angezeigt, wenn gesicherte Risikoindikatoren (13) wie gastrointestinale Ulzera in der Anamnese, vorhergehende NSAR-bedingte gastrointestinale Komplikationen, höheres Lebensalter (>65 Jahre), schwere Allgemeinkrankheiten, eine Komedikation mit Kortikosteroiden, mit Antikoagulanzen oder mit selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmern (SSRI) sowie die Verwendung hoher NSAR-Dosen oder die gleichzeitige Anwendung von niedrig dosierter ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung vorliegen. Das Risiko steigt mit der Anzahl vorhandener Risikofaktoren. Eine stattgehabte GI-Ulkusblutung stellt bereits als einzelner Risikofaktor ein sehr hohes GI-Risiko bei geplanter tNSAR-Therapie dar. Die *Helicobacter pylori* Infektion gilt als unabhängiger gastrointestinaler Risikofaktor.

Das gastrointestinale Risiko besteht etwa gleichbleibend während der gesamten NSAR-Behandlungszeit. Das Risiko kann durch pharmakologische Behandlungsmaßnahmen verringert werden. Dazu wird entweder das synthetische Prostaglandinanalogen Misoprostol komediziert. Bei RA-Patienten konnte dadurch die Rate schwerer GI-Komplikationen um mindestens 40% gesenkt werden (18). Allerdings kann der Einsatz von Misoprostol durch Diarrhöen und andere gastrointestinale unerwünschte Wirkungen limitiert sein.

Oder das Risiko wird durch die Senkung der in der Magen- und Duodenalulkuspathogenese entscheidenden Säureproduktion mittels Protonenpumpenhemmern (PPI) verringert. Die tNSAR- ebenso wie die Coxib-vermittelte (endoskopische) Ulkusrate sinkt (19;20). Die Rate der Reduktion des gastrointestinalen Komplikationsrisikos durch die PPI-Komedikation wurde bisher nicht in Outcomestudien quantifiziert. Auf die selteneren NSAR Komplikationen im unteren Gastrointestinaltrakt haben PPI naturgemäß keinen mindernden Einfluss.

Durch die Verwendung fixer Kombinationen, die bisher aber nur in Form einer Präparation von Diclofenac und Misoprostol vorliegt, kann das Complianceproblem der freien Kombination verringert werden. PPI und NSAR (tNSAR oder Coxibe) können weiterhin nur in freier Kombination verordnet werden.

Der Einsatz von selektiven Cyclooxygenase-2 (COX 2)- Inhibitoren (Coxibe) anstelle der traditionellen NSAR (tNSAR) vermeidet die bei tNSAR übliche Hemmung der COX 1- abhängigen Synthese von gastroprotektiv kompetenten Prostaglandinen. Unter Coxiben werden deshalb in einigen Outcomestudien (VIGOR (Rofecoxib), TARGET (Lumiracoxib)) gastrointestinale Komplikationen einschließlich klinisch relevanter GI-Ulzera um mehr als 50% seltener als unter den tNSAR Naproxen oder Ibuprofen gefunden (21;22). Bzgl. dieses kombinierten GI-Outcome-Kriteriums war in der CLASS-Studie Celecoxib den tNSAR Ibuprofen bzw. Diclofenac nur in der Subgruppe ohne Komedikation mit ASS signifikant überlegen. Insgesamt konnte in

dieser Studie jedoch kein statistisch signifikanter Rückgang der gastrointestinalen Komplikationsparameter (Blutung, Perforation, Obstruktion) unter dem Coxib im Vergleich zu den tNSAR erreicht werden (23). Die MEDAL-Studie, die primär die „Nicht-Unterlegenheit“ von Etoricoxib gegenüber Diclofenac bzgl. ihres kardiovaskulären Risikos nachweisen konnte, trug nicht dazu bei, den gastrointestinalen Vorteil des Coxibs zu belegen (24).

Unter tNSAR wie unter Coxiben führt die Kombination mit PPI bei Risikopatienten zu einer signifikanten Reduktion der Ulkus- (19) und der Rezidiv-Blutungsrate (20). Schwere gastrointestinale Komplikationen können durch die Kombinationstherapie von tNSAR mit einem PPI gleich wie mit einer Coxib-Monotherapie reduziert werden (25;26). Durch die Komedikation mit ASS, das niedrig dosiert zur sekundären Kardioprophylaxe eingesetzt wird, geht der Selektivitätsvorteil des Coxibs zumindest partiell verloren (22).

Eingrenzung des kardiovaskulären Risikos

In großen kontrollierten klinischen Outcomestudien waren Coxibe im Vergleich zu tNSAR gastrointestinal besser verträglich. Gleichzeitig wurde - bei Verwendung supratherapeutischer Dosen von Rofecoxib - erstmals das erhöhte kardiovaskuläre Risiko eines Prostaglandinsynthesehemmers klinisch belegt (21) und ausgiebig in Fach- und Laienmedien kommuniziert. Es blieb zunächst unklar, ob diese Risikoerhöhung auf die Subgruppe der Coxibe oder auf einzelne Coxibe beschränkt sei, oder auch bei den tNSAR auftritt. Der Hersteller nahm Rofecoxib vorsorglich vom Markt. Weltweit ging die Verordnungszahl aller Coxibe zurück. Seit 2005 steigt die Anzahl der NSAR-Patienten mit schweren GI-Komplikationen wieder an (27).

Wichtige Hinweise für die Beurteilung der kardiovaskulären Toxizität der tNSAR mit teils widersprüchlichen Ergebnissen lieferten Fall-Kontroll-Studien (28) und dann zusammenfassend eine Metaanalyse aller verfügbaren relevanten kontrollierten NSAR Interventionsstudien (29). Letztere ergab für Coxibe eine gegenüber Placebo mäßig erhöhte Herzinfarktrate (1.86 (p=0.0003)), ein signifikanter Unterschied zwischen Coxiben und tNSAR (mit Ausnahme von Naproxen) fand sich jedoch nicht. Ein Outcome-Studienprogramm mit annähernd 35.000 Patienten, zeigte ebenfalls zwischen Diclofenac und Etoricoxib in therapeutischen Dosen hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos bei OA und RA Patienten keinen Unterschied (24).

Wenn die zugelassenen Tageshöchstdosierungen nicht überschritten werden, dann bestehen hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos zwischen tNSAR und Coxiben keine signifikanten Unterschiede (29;30;31). Eine Ausnahme ist möglicherweise Naproxen. Wenn dieses tNSAR mit seiner Tageshöchstdosis (2 x 500 mg) regelmäßig eingesetzt wird, dann steigt das kardiovaskuläre Risiko nicht an (29). Die im Serum erreichten Naproxenspiegel sollen eine der ASS-Wirkung vergleichbare allerdings reversible Hemmung der Thrombozytenaggregation bewirken. In Fall-Kontrollstudien konnte außer für niedrig dosierte ASS eine signifikante Reduktion des Herzinfarkt-Risikos für kein tNSAR einschließlich Naproxen nachgewiesen werden (32). Mit niedrig dosiertem Naproxen (220 mg) wird keine ausreichende COX-1

Inhibition erreicht. Deshalb kann eine suffiziente Kardioprotektion nicht erwartet werden (33).

In epidemiologischen Studien (INTERHEART) wird das durch Rauchen (OR 2,9), Hypertonie (OR 1,9) oder Diabetes mellitus (OR 2,37) erhöhte Myokardinfarktrisiko quantifiziert (34). Im Vergleich dazu steigt durch eine NSAR Therapie die relative kardiovaskuläre Ereignisrate durchschnittlich um den Faktor 1,4 an (29).

Acetylsalicylsäure

Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS) wird zur sekundären Kardioprävention bei Patienten mit bestimmten kardiovaskulären Vorerkrankungen eingesetzt. Das gastrointestinale Risiko steigt dosisabhängig unter ASS um den Faktor zwei bis vier an (35). Wird es mit einer laufenden NSAR Therapie kombiniert, so erhöht ASS das gastrointestinale Blutungsrisiko mehr als zehnfach (36). Zusammen mit Coxiben verabreicht verringert ASS deren gastrointestinalen Vorteil (37;38). Zusammen mit Ibuprofen gegeben (dies gilt möglicherweise auch für einzelne andere tNSAR) kann ASS durch konkurrierende Rezeptorbesetzung seine kardioprotektive Eigenschaft verlieren (39;40).

Zusammenfassung und Empfehlungen

Alle NSAR, sowohl Coxibe als auch tNSAR einschließlich ASS, erhöhen dosisabhängig unterschiedlich das gastrointestinale Risiko. Coxibe sind im Vergleich zu tNSAR mit einem signifikant geringeren gastrointestinalen Komplikationsrisiko assoziiert. Dieser Vorteil stellt sich für die einzelnen Coxibe in den verschiedenen Studien unterschiedlich ausgeprägt dar und er geht bei der Komedikation mit ASS größtenteils verloren.

Alle NSAR, sowohl Coxibe als auch tNSAR mit Ausnahme von Naproxen in kontinuierlich hoher Dosierung können das kardiovaskuläre Risiko dosisabhängig erhöhen.

Zur Abschätzung des gastrointestinalen und des kardiovaskulären Risikos einer Behandlung mit NSAR werden die individuellen Risikofaktoren des Patienten und die das Risiko beeinflussenden Komedikationen bewertet. Eine Risikominderung kann durch die Verwendung der niedrigst möglichen wirksamen NSAR-Dosis über den kürzesten zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum erreicht werden. Die Kombination mit weiteren NSAR zur Schmerz- und Entzündungshemmung erhöht das GI-Risiko ohne zusätzlichen therapeutischen Nutzen und soll vermieden werden. Die Kombination von NSAR und antithrombotisch wirksamen Medikamenten einschließlich ASS oder Antikoagulanzen erhöht das (gastrointestinale) Blutungsrisiko.

NSAR bedingte gastrointestinale Komplikationen können durch die Komedikation mit dem synthetischen Prostaglandin Misoprostol (400 bis 800 Mikrogramm pro Tag) verringert werden. Misoprostol-induzierte gastrointestinale Beschwerden limitieren den Einsatz des Prostaglandinanalogs.

Eine ähnliche gastroprotektive Potenz wird der Komedikation mit Protonenpumpeninhibitoren zugeschrieben. Sie sind gut verträglich und reduzieren die endoskopische Ulkusrate unter der NSAR-Therapie deutlich. Auf den unteren GI-Trakt haben PPI keinen läsionsmindernden Einfluss.

Bei gastrointestinalen Hochrisikopatienten (mit stattgehabtem blutendem NSAR-Ulkus) können Rezidivblutungen durch den kombinierten Einsatz eines Coxibs mit einem Protonenpumpenhemmer besser als durch ein Coxib alleine vermieden werden (20).

Bei NSAR-Patienten mit hohem gastrointestinalen Risiko sollte vorsorglich nach einer *Helicobacter pylori* Infektion gefahndet werden. Bei bekannter *Helicobacter pylori* Infektion ist bei NSAR-Patienten die Eradikation des Keimes zu empfehlen.

Mukosaläsionen können klinisch asymptomatisch bleiben. Dyspeptische Beschwerden unter NSAR treten unabhängig vom Schweregrad von Mukosaläsionen auf. Sie sind unter einer Coxib-Therapie seltener als unter tNSAR (41). Sie können durch die Komedikation mit PPI verringert werden (19). Eine primäre Dyspepsieprophylaxe mit PPI ist nicht sinnvoll. Anhaltende, therapieresistente NSAR-assoziierte dyspeptische Beschwerden sollten (endoskopisch) abgeklärt werden.

Bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen kann sekundär prophylaktisch der Einsatz von niedrig dosierter ASS indiziert sein. ASS erhöht das gastrointestinale Risiko. In dem Fall gehen Vorteile eines GI-prophylaktisch anstelle eines tNSAR eingesetzten selektiven COX 2 Inhibitors zumindest teilweise verloren. Wird ASS zusammen mit dem tNSAR Ibuprofen verordnet, dann müssen Interaktionen bedacht werden, die zur Aufhebung des kardioprotektiven ASS-Effekts führen können. Bei hohem kardiovaskulären Risiko sind andere schmerz- und entzündungshemmende Therapieverfahren anstelle der NSAR-Therapie in Erwägung zu ziehen.

Bei der initialen Therapieentscheidung für ein NSAR und ebenso bei den routinemäßigen Verlaufs- und Sicherheitskontrollen muss im Rahmen der Nutzen-/Risikobeurteilung bei jedem Patienten individuell sowohl das gastrointestinale als auch das kardiovaskuläre Risiko jeweils neu abgewogen und daran orientiert das therapeutische Procedere entschieden werden. Zwischen den von den europäischen und deutschen Zulassungsbehörden (EMA, BfArM) für die Verwendung in den Fachinformationen erarbeiteten gastrointestinalen und kardiovaskulären Kontraindikationen und Warnhinweisen für tNSAR und Coxibe (deren wichtigste zeigt die Tabelle) und der Dringlichkeit der Indikation muss im Einzelfall bei der Verordnung abgewogen werden.

Bei Lebererkrankungen sollte Zurückhaltung bei der Verordnung einiger NSAR (insbesondere Nimesulid, Ibuprofen, Diclofenac, Lumiracoxib (z. Zt. nicht verfügbar)) und Paracetamol geübt werden.

Tabelle: Schlüsselemente der für die Verwendung in den Fachinformationen vorgesehenen gastrointestinalen und kardiovaskulären Kontraindikationen und Warnhinweise für tNSAR und Coxibe.

Schlüsselemente	tNSAR	Coxibe
GI		
NSAR-bedingte gastrointestinale Blutung oder Perforation in der Anamnese	Kontraindikation	Warnhinweis
Rezidivierend aufgetretene peptische Ulzera und Blutungen in der Anamnese	Kontraindikation	Warnhinweis
Aktives peptisches Ulcus oder Blutung	Kontraindikation	Kontraindikation
CV		
Herzinsuffizienz		
NYHA III-IV	Kontraindikation	Kontraindikation
NYHA II	Warnhinweis	Kontraindikation
klinisch gesicherte koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung	Warnhinweis	Kontraindikation
Bluthochdruck	Warnhinweis	Warnhinweis*
niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum	Vorsichtsmassnahme	Vorsichtsmassnahme

* Nicht ausreichend eingestellter Bluthochdruck ist Kontraindikation für Etoricoxib

- (1) Rahme E, Bardou M, Dasgupta K, Toubouti Y, Ghosn J, Barkun AN. Hospitalization for gastrointestinal bleeding associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs among elderly patients using low-dose aspirin: a retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(2):265-272.
- (2) West PM, Fernandez C. Safety of COX-2 inhibitors in asthma patients with aspirin hypersensitivity. *Ann Pharmacother* 2003; 37(10):1497-1501.
- (3) O'Grady JG. Broadening the view of acetaminophen hepatotoxicity. *Hepatology* 2005; 42(6):1252-1254.
- (4) Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42(6):1364-1372.
- (5) Rubenstein JH, Laine L. The hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(4):373-380.
- (6) BfArM. BfArM ordnet Ruhen der Zulassung für Prexige an. BfArM [2007 [cited 2007 Nov. 19]; Available from: www.bfarm.de/clin_012/nn_1201360/DE/BfArM/Presse/mitteil2007/pm31-2007.html
- (7) Bolten WW, Reiter S. [Cardiovascular risks of Cox-2-antagonists. Opinion on the marketed name rofecoxib, and its market-withdrawn valdecoxib and the actual therapeutic restrictions]. *Z Rheumatol* 2005; 64(4):286-289.
- (8) Bolten WW. Problem of the atherothrombotic potential of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006; 65(1):7-13.
- (9) EMEA. Key elements for the summaries of product characteristics of non-selective NSAIDs adopted by the CHMP during its meeting in October 2005. EMEA [European Medicines Agency *Press office*] 2007 [cited 2005 Oct. 17]; Available from: www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/34345605en.pdf
- (10) BfArM. Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR): Aktualisierung der informativen Texte. BfArM [2007 [cited 2007 Mar. 21]; Available from: http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2007/rv-nsaids-infotexte_version=13.html
- (11) EMEA. European Medicines Agency recommends restricted use for piroxicam. EMEA [Doc. Ref. EMEA/265144/2007] 2007 [cited 2007 June 2]; Available from: www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/26514407en.pdf
- (12) EMEA. European Medicines Agency recommends restricted use for piroxicam. EMEA [Doc. Ref. EMEA/265144/2007] 2007 [cited 2007 June 2]; Available from: www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/26514407en.pdf
- (13) Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology* 2001; 120(3):594-606.

- (14) Rahme E, Nedjar H. Risks and benefits of COX-2 inhibitors vs non-selective NSAIDs: does their cardiovascular risk exceed their gastrointestinal benefit? A retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(3):435-438.
- (15) Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343(8905):1075-1078.
- (16) Bolten WW, Lang B, Wagner AV, Krobot KJ. Consequences and Costs of NSAID-Induced Gastropathy in Germany (Akt. Rheumatol. 1999;24:127-134). *Aktuelle Rheumatologie* [1999 [cited 2005 Jan. 8]; Available from: www.thieme.de/rheuma/aktuelles/aktuell-en.pdf
- (17) Bolten W. [Gastrointestinal side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)] Gastrointestinale Nebenwirkungen durch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). *Gastroenterologe* 2006; 1(3):189-196.
- (18) Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123(4):241-249.
- (19) Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(4):701-710.
- (20) Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369(9573):1621-1626.
- (21) Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(21):1520-8.
- (22) Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehram E et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435):665-674.
- (23) Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284(10):1247-1255.

- (24) Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368(9549):1771-1781.
- (25) Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347(26):2104-2110.
- (26) Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Wong WM et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med* 2005; 118(11):1271-1278.
- (27) Singh G, Vadhavkar S, Mithal A, Triadafilopoulos G. A New Safety Warning: Decreased Gastroprotection is Associated with an Increase of Serious Ulcer Complications in Elderly Users of NSAIDs. *ACR-Boston [ACR-Annual Scientific Meeting] 2007 [cited 2007 Nov. 8];[668]* Available from: <http://acr.confex.com/acr/2007/webprogram/>
- (28) Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005; 365(9458):475-481.
- (29) Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332(7553):1302-1308.
- (30) Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002; 359(9301):118-123.
- (31) Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002; 360(9339):1071-1073.
- (32) Garcia Rodriguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, Gonzalez-Perez A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation* 2004; 109(24):3000-3006.
- (33) Brune K, Hochberg MC, Schiff M, Oldenhof J, Zlotnick S. The Platelet Inhibitory Effects of the Combination of Naproxen Sodium or Acetaminophen with Low-Dose Aspirin. *Arthritis and Rheumatism* 56[ACR/ARHP Scientific Meeting 07; Boston], Poster #90. 2007.

- (34) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438):937-952.
- (35) Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310(6983):827-830.
- (36) Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(8):1685-1693.
- (37) Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321(7270):1183-1187.
- (38) Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435):675-684.
- (39) Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B et al. Cyclooxygenase Inhibitors and the Antiplatelet Effects of Aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345(25):1809-1817.
- (40) MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361(9357):573-574.
- (41) Spiegel BM, Farid M, Dulai GS, Gralnek IM, Kanwal F. Comparing rates of dyspepsia with Coxibs vs NSAID+PPI: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119(5):448-36.