

Schmerztherapie bei Arthrose 2012

Wie weiter mit Coxiben und konventionellen NSAR?

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sind die am häufigsten zur Behandlung von Gelenkschmerzen und -entzündungen bei Arthrose eingesetzten Medikamente. Diclofenac und Ibuprofen gelten gar als die weltweit am meisten verordneten Medikamente überhaupt.

Die COX-2 spezifischen NSAR oder kurz «Coxibe» wurden als besser magenverträgliche Alternativen zu den nicht-selektiven, gegen COX-1 und COX-2 gerichteten NSAR entwickelt (Bombardier 2000; Silverstein 2000). Zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien und Metaanalysen belegen, dass Coxibe und konventionelle NSAR in ihrer Wirkung vergleichbar sind, sowohl was die Schmerzreduktion als auch was die Entzündungshemmung betrifft (Curtis 2005, Deeks 2002, Rostom 2007).

Dem unbestrittenen Nutzen von Coxiben und konventionellen NSAR stehen verschiedene Risiken und Nebenwirkungen gegenüber. Besonders diskutiert werden die gastrointestinale und kardiovaskuläre Toxizität der Substanzen. Gastrointestinale Nebenwirkungen – darunter potenziell fatale symptomatische Ulzera, Blutungen und Perforationen – sind etwa zwei- bis fünfmal häufiger als unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse. Die Coxibe sind gegenüber den konventionellen NSAR betreffend Magen-Darm-Komplikationen sicherer (Lanas 2010). Der klinisch relevante Vorteil der COX-2-spezifischen Hemmung lässt sich auch daraus ableiten, dass die Inzidenz von Ulkuskomplikationen mit der Einführung der Coxibe ab 1999 sank und mit der Rückkehr zu den konventionellen NSAR nach dem Rückzug einzelner Coxibe der ersten Generation ab 2004 wieder anstieg (Singh 2007; Lanas 2009).

Dass auch die konventionellen NSAR mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse einhergehen, war im Zuge der Diskussion um das Nebenwirkungsrisiko der Coxibe in den Hintergrund geraten. Dieser Tatsache wird seit wenigen Jahren wieder vermehrt Rechnung getragen, nachdem zahlreiche Studien zur kardiovaskulären und gastrointestinalen Sicherheit der Coxibe indirekt zu einer Neubewertung der konventionellen NSAR geführt haben (Kearney 2006; Rostom 2009a; Friedewald 2010, Ng 2010). Letztere sind wesentlich schlechter untersucht als Coxibe, wie ein von der European Medicines Agency (EMA) in Auftrag gegebener und im Juni 2011 in der Zeitschrift *Clinical Pharmacology & Therapeutics* veröffentlichter systematischer Review über 29 Metaanalysen und gepoolte Analysen randomisierter klinische Studien ergab (Salvo 2011).

Der vorliegende Beitrag geht auf die Risikoprofile von konventionellen NSAR und Coxiben ein und befasst sich mit den Konsequenzen für die praktische Anwendung. Ausserdem werden Strategien zur Optimierung der NSAR-Sicherheit diskutiert.



Prof. Dr. med. Robert Theiler
Zürich

Gastrointestinale Komplikationen

Oberer Gastrointestinaltrakt: Bei 10 bis 60% der Patienten treten unter langfristiger Einnahme eines konventionellen NSAR Symptome wie Dyspepsie, abdominale Schmerzen und ähnliches auf; 15% bis 25% der Patienten entwickeln ein klinisch auffälliges und endoskopisch nachweisbares Ulkus im oberen Verdauungstrakt (Laine 2001). Gemäss einer neueren Studie liegt das relative Risiko für GI-Blutungen gegenüber Placebo unter Behandlung mit nicht-selektiven NSAR bei 4.5, unter Therapie mit Coxiben bei 1.88 (Massó González 2010). Zu den Risikofaktoren für gastrointestinale Komplikationen zählen die Vorgeschichte einer Ulkuserkrankung, Alter über 65 Jahre (bei 70- bis 80-Jährigen ist das relative Risiko vier- bis fünffach erhöht; Schnitzer 2006), die Therapie mit Glukokortikoiden, Antikoagulanzen oder mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (Hernandez Dias 2000). Des Weiteren vergrössern hohe NSAR-Dosen, *Helicobacter pylori*-Infektionen sowie ein schlechter Allgemeinzustand das Risiko für Ulkuskomplikationen.

Gastroprotektive Medikamente wie Protonenpumpeninhibitoren (PPI) senken das Risiko für peptische Ulzera und die damit verbundenen Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt, können dieses aber nicht vollständig eliminieren (Targownik 2008; Rostom 2009a). Keinen Schutz bieten gastroprotektive Begleittherapien dagegen für den unteren GI-Trakt. Seit kurzem ist in der Schweiz eine Fixkombination aus Naproxen und dem PPI Esomeprazol (Vimovo®) erhältlich.

Die derzeit in der Schweiz verfügbaren Coxibe der zweiten Generation, Etoricoxib (Arcoxia®) und Celecoxib (Celebrex®), schneiden hinsichtlich der gastrointestinalen Verträglichkeit und Sicherheit durchgängig besser ab als die konventionellen NSAR. Coxibe sind bei langfristiger Einnahme mit signifikant weniger dyspeptischen Symptomen, Erosionen und gastroduodenalen Ulzera sowie klinisch relevanten Ulkuskomplikationen verbunden (Rostom 2007, Rostom 2009b).

Unterer Gastrointestinaltrakt: Im Gegensatz zu den gut dokumentierten Risiken und Nebenwirkungen der NSAR im oberen Gastrointestinaltrakt sind die Schäden am unteren GIT weniger gut untersucht (Laine 2006). Hierzu zählen mukosale Permeabilität und/oder Entzündung, offenkundiger oder okkultes Blutverlust, Malabsorption, Proteinverlust, ileale Dysfunktion, Ulzerationen, Strikturen, grössere Blutungen und Perforationen (Laine 2003, Laine 2006; Lanas 2006).

Bis zu 71% der Patienten unter NSAR weisen mukosale Verletzungen im Dünndarm auf, und bis zu 88% der Patienten mit Blutungen im distalen Darmtrakt nehmen regelmässig NSAR ein (Laine 2006). Gemäss gesundheitsökonomischen Daten aus Spanien sind NSAR-assoziierte Komplikationen im Dün- und Dickdarm mit einer höheren Mortalität, mit verlängerten Spitalaufenthalten und einer grösseren finanziellen Belastung des Gesundheitssystem verbunden als Komplikationen im oberen Verdauungstrakt; zudem weisen sie offenbar eine steigende Inzidenz auf (Lanas 2009).

Der Präsenz von Anämien kommt vermutlich eine Schlüsselrolle bei der Identifikation von Blutungen im unteren Gastrointestinaltrakt zu. Im Vergleich zu konventionellen NSAR treten diese unter Coxiben deutlich weniger häufig auf. Dies liegt vermutlich daran, dass die COX-1-vermittelten Prozesse, auf deren schleimhautschützende Effekte der gesamte Verdauungstrakt angewiesen ist, dank der COX-2-spezifischen Inhibition unbeeinflusst bleiben (Laine 2006, Rostom 2007). Unterstützung für diese Hypothese lieferte die 2010 publizierte CONDOR-Studie (Chan 2010b). Während in der Diclofenac-plus-Omeprazol-Gruppe bei 3.4% der Patienten klinisch relevante Anämien auftraten, waren es unter Celecoxib 0.7%. Zudem entwickelten Patienten, die mit einem COX-2-Inhibitor behandelt wurden, viermal seltener klinisch relevante Komplikationen im oberen und unteren Magen-Darm-Trakt, als wenn sie mit Diclofenac plus Protonenpumpen-Inhibitor behandelt wurden (Chan 2010b).

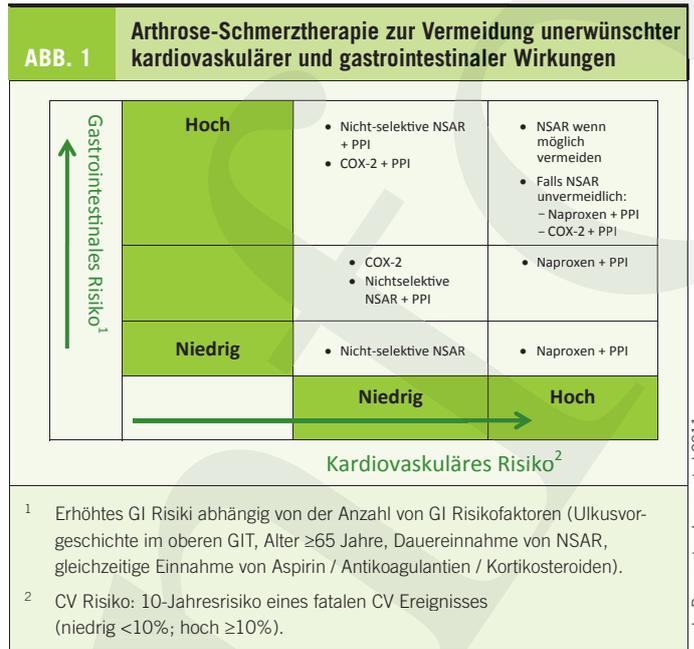
Kardiovaskuläres Risiko

Die kardiovaskulären Nebenwirkungen von NSAR umfassen ischämische Komplikationen (Myokardinfarkte, Stroke), arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz und Ödeme. Es gilt inzwischen als gesichert, dass es sich bei der Erhöhung des kardiovaskulären Risikos, dessen zunächst unbekanntes Ausmass zum Rückzug der Coxibe der ersten Generation geführt hat (Kearney 2006; McGettigan 2006), mit Ausnahme der Acetylsalicylsäure um einen Klasseneffekt aller NSAR handelt. Verantwortlich hierfür ist u.a. die reduzierte Produktion des antithrombotisch wirkenden Prostazyklins in Kombination mit einer weniger starken Hemmung des aggregationsfördernden Thromboxans (TXA₂) in den Blutplättchen (McGettigan 2006; Trelle 2011).

Das Studienprogramm MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term) ergab für Etoricoxib eine mit Diclofenac vergleichbare Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse (Cannon 2006, etc.). Das aus den drei Studien MEDAL, EDGE und EDGE II bestehende Studienprogramm mit insgesamt 34'700 Patienten aus 46 Ländern (24'913 Patienten mit Arthrose, und 9'787 mit rheumatoider Arthritis), die während durchschnittlich 18 Monaten entweder mit Etoricoxib oder mit Diclofenac behandelt wurden, ergab für Etoricoxib eine mit Diclofenac ähnliche Inzidenz thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse – bei vergleichbarer Wirksamkeit und einer besseren gastrointestinalen Verträglichkeit und Sicherheit (Hunt 2003, Ramey 2005, Cannon 2006, Laine 2007, Combe 2009). Unerwünschte Ereignisse im oberen Gastrointestinaltrakt wie Perforationen, Blutungen oder Obstruktionen traten unter Behandlung mit Etoricoxib um 50% (HR=0,69) seltener auf als unter Behandlung mit Diclofenac (Laine 2007).

Weitere Risiken und Nebenwirkungen der NSAR

Niere: Nierenfunktionsstörungen und die mit ihnen verbundenen Effekte auf das kardiovaskuläre System wie Hypertonie und Herzinsuffizienz sind nach der Risikoerhöhung für Komplikationen des obe-



ren und unteren Verdauungstrakts die zweithäufigste Nebenwirkung der NSAR. Ursache ist die Hemmung der Prostaglandin-Synthese, die zu übermässiger renaler Vasokonstriktion mit verminderter Perfusion und Abnahme der glomerulären Filtration, Elektrolytstörungen und Wasserretention führt. COX-2-selektive NSAR bieten gegenüber nichtselektiven NSAR aus renaler Sicht keine Vorteile. Ab einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von <30 ml sind sowohl konventionelle NSAR als auch Coxibe kontraindiziert. Neben den erwähnten hämodynamischen Effekten können NSAR auch entzündliche Prozesse in den Nieren auslösen (akute interstitielle Nephritis/Glomerulonephritis) mit/ohne Niereninsuffizienz und nephrotischem Syndrom. Risikofaktoren für NSAR-Nebenwirkungen an der Niere sind vorbestehende Nierenfunktionsstörungen, Dehydratation und Therapie mit nephrotoxischen Substanzen wie Aminoglykosiden und Ciclosporin (Stichtenoth 2000).

Lunge: Auch wenn Coxibe kaum arzneimittelinduzierte Asthmaanfalle verursachen – das sogenannte NSAR- oder ASS-Asthma wird durch COX-1-Hemmung hervorgerufen –, gilt das NSAR-Asthma derzeit für alle NSAR als Kontraindikation.

Thrombozyten: ASS hemmt die COX-1 der Thrombozyten irreversibel, so dass die Plättchenaggregation – entsprechend der Lebensdauer der betroffenen Thrombozyten – mehrere Tage vermindert bleibt. Alle anderen unspezifischen NSAR hemmen die COX-1 der Thrombozyten nur reversibel, so dass die Plättchen nicht zuverlässig gehemmt werden (Baigent 2003). Deshalb muss, wenn niedrig dosiertes ASS indiziert ist, dieses auch bei NSAR-Therapie weiter verabreicht werden (Baigent 2003).

Unspezifische NSAR wie Ibuprofen (Ausnahmen: Diclofenac, Meloxicam) können aber auch die ASS-Bindungsstelle der COX-1 in den Thrombozyten blockieren, ohne selber die Plättchen genügend zu hemmen (Baigent 2003). Epidemiologische Studien zeigen auch ein erhöhtes Herzinfarktrisiko bei Komedikation von Ibuprofen und anderen unspezifischen NSAR mit ASS (Baigent 2003). Da Clopidogrel ulzerogen wirkt, wird es nicht zur Substitution von ASS empfohlen (Chan 2005).

Medikamenten-Interaktionen: Eine weitere wichtige Gruppe von Nebenwirkungen sind Wechselwirkungen der NSAR mit anderen

Arzneimitteln. Häufigste Folgen von NSAR-Interaktionen sind Nierenfunktionsstörungen und Hyperkaliämien (Ciclosporin, Aminoglykoside, Diuretika und andere Antihypertensiva), ein erhöhtes Blutungsrisiko (Clopidogrel, Vitamin-K-Antagonisten, ASS, SSRI) und verminderte Elimination der betreffenden Substanzen (Methotrexat, Lithium). Besonders komplex ist die Interaktion mit niedrigdosierter ASS. Der Vorteil des günstigeren GI-Profiles der COX-2-Hemmer wird durch die Einnahme von ASS weitgehend aufgehoben: Komedikation mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure verdoppelt das Ulkusrisiko (Baigent 2003), so dass in diesem Fall die zusätzliche Gabe eines PPI als Magenschutzprophylaxe unumgänglich ist. Ausserdem können NSAR die kardioprotektive Wirkung von ASS abschwächen (siehe Abschnitt Thrombozyten).

Praktisches Vorgehen

Ein multidisziplinäres Expertengremium hat 2011 die Empfehlungen zum Einsatz von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) aktualisiert (Burmester 2011, s. auch Abb. 1). NSAR sollten vor allem bei Vorliegen einer entzündlichen Komponente eingesetzt werden, ansonsten kann der Einsatz von Paracetamol erwogen werden. Generell gilt, dass beim Einsatz eines NSAR die Behandlungsdauer immer so kurz und die Dosis so niedrig wie möglich sein sollte. Paracetamol gilt in vielen Guidelines in der Dosierung von 3–4 g pro Tag als Mittel der Wahl in der Behandlung von mässigen Arthroseschmerzen. Allerdings ist eine zusätzlich antiphlogistisch wirksame Therapie wie mit einem NSAR oft wirksamer als eine rein analgetische Therapie. Neben der bekannten Hepatotoxizität zeigen neuere Untersuchungen, dass Paracetamol in höheren Dosen GI-Blutverluste und kardiovaskuläre Ereignisse verursacht (Doherty 2011, Chan 2006), so dass die Schmerztherapieempfehlungen von Experten neu evaluiert werden müssen.

Bei jedem Patienten, der mit NSAR behandelt werden soll, sollte ein Risikoprofil erstellt bzw. im Rahmen der Differentialtherapie eine Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden. Die Ermittlung des Gesamtrisikos beinhaltet die Erfassung des gastrointestinalen und kardiovaskulären Risikos sowie andere Organe betreffende Risikofaktoren. Für Patienten mit niedrigem gastrointestinalem und kardiovaskulärem Risiko ist wahrscheinlich die Gabe eines konventionellen NSAR ausreichend (Abb. 1).

Gastrointestinales Risiko: Bei moderatem Risiko (für gastrointestinale Komplikationen 1–2 Risikofaktoren) empfehlen die internationalen Guidelines die Gabe eines NSAR plus Protoneninhibitor (PPI) als Magenschutz oder alternativ die Monotherapie mit einem COX-2-selektiven Inhibitor (Abb. 1). Beide Strategien verfügen gemäss aktueller Datenlage – leider liegen bisher nur wenige direkte Vergleiche vor – über ein gleichwertiges gastrointestinales Sicherheitsprofil (Chan 2007; Ng 2010).

Bei sehr hohem gastrointestinalem Risiko (vorhandene Ulkuskomplikationen) sollte eine Kombinationstherapie aus Coxib plus PPI in Betracht gezogen werden (Chan 2010a). Neben der Komedikation eines PPI umfasst die Gastroprotektion bei Patienten mit einer Ulkusvorgeschichte auch die Eradikation von *Helicobacter pylori*. Die Verordnung eines PPI zusätzlich zu einem NSAR oder Coxib sollte auch bei der notwendigen Gabe eines Kortikosteroids, Acetylsalicylsäure oder eines Antikoagulans erwogen werden.

Kardiovaskuläres Risiko: Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko sollten die COX-2-Hemmer und nicht-selektiven NSAR nur mit grosser Vorsicht eingesetzt und wenn möglich vermieden werden

(Rostom 2009b). Für Patienten mit niedrigem GI-Risiko und hohem kardiovaskulärem Risiko ist Naproxen wegen des potenziell geringeren kardiovaskulären Nebenwirkungsrisikos eine mögliche Alternative zu anderen konventionellen NSAR und Coxiben. Bei Patienten mit Indikation für niedrig dosiertes ASS ist zusätzlich die Gabe eines PPI erforderlich.

Gemäss EMA ist eine Herzinsuffizienz NYHA III-IV eine Kontraindikation für alle NSAR; für alle konventionellen NSAR gilt seit 2007 die Warnung vor dem Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse. Coxibe sind offiziell bei koronarer Herzkrankheit und nach Hirnschlag kontraindiziert. Bei Gabe von niedrigdosierter ASS können Ibuprofen und andere unspezifische NSAR den plättchenhemmenden Effekt beeinträchtigen. Deshalb werden bei niedrig dosierter ASS z.T. Coxibe als Komedikation empfohlen (Baigent 2003).

Hohes kardiovaskuläres und gastrointestinales Risiko: Bei Patienten mit gleichzeitig hohem gastrointestinalem und kardiovaskulärem Risiko sollte, wenn möglich, auf den Einsatz von NSAR verzichtet werden. Falls sich NSAR als unumgänglich erweisen, muss abgewogen werden, ob die gastrointestinale oder die kardiovaskuläre Problematik die grössere Aufmerksamkeit erfordern. Falls das kardiovaskuläre Risiko grösser als das GI-Risiko ist, wird entweder eine Kombination aus Coxib plus PPI oder aus Naproxen plus PPI empfohlen. Naproxen zeichnet sich wie ASS durch eine starke Hemmung der Plättchenaggregation aus. Steht eher das GI-Risiko im Vordergrund, kommt eine Zweierkombination aus Coxib und PPI in Frage (Burmester 2011).

Wenn NSAR bei Hochrisikopatienten eingesetzt werden, ist in jedem Fall eine engmaschige Überwachung der Risikofaktoren einschliesslich Monitoring der Laborparameter (z.B Hb und Kreatinin) erforderlich. Nach Ausschöpfen der therapeutischen Möglichkeiten von NSAR stellen Opiode – auch in Kombination mit Paracetamol – eine Alternative dar.

Prof. Dr. med. Robert Theiler

Chefarzt Klinik für Rheumatologie und Rehabilitation
Stadtspital Triemli, Birmensdorferstr. 497, 8063 Zürich
Robert.Theiler@triemli.zuerich.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Wegen ihrer antiphlogistischen und analgetischen Wirkung sind NSAR in der Arthrose-Therapie vielfach unverzichtbar
- ◆ Mit Abstand häufigste und schwerste Nebenwirkung der konventionellen NSAR ist die gastrointestinale Toxizität. Vor allem bei älteren Patienten sind häufig die Nieren von Nebenwirkungen betroffen
- ◆ Coxibe verfügen bei gleicher Wirksamkeit wie konventionelle NSAR über einen Sicherheitsvorteil für den oberen und unteren GI-Trakt, Lunge und Plättchenfunktion
- ◆ Bei kardiovaskulärem Risiko sind alle NSAR mit Vorsicht einzusetzen
- ◆ Die Risiken von Paracetamol in höheren Dosen sind nicht zu unterschätzen: Hepatotoxizität, GI-Blutverluste, kardiovaskuläre Ereignisse
- ◆ Von zentraler Bedeutung beim Einsatz von NSAR ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung

Literatur:

1. Baigent C, Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin and cardiovascular disease: a reappraisal. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 12-20.
2. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Nov 23;343(21):1520-8, 2 p following 1528.
3. Burmester G, Lanas A et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):818-22. Epub 2010 Sep 10.
4. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, Reicin AS, Bombardier C, Weinblatt ME, van der Heijde D, Erdmann E, Laine L; MEDAL Steering Committee. 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 Nov 18;368(9549):1771-81.
5. Chan FK, Ching JY et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):238-44.
6. Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, Rimm EB, Willett WC, Fuchs CS. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation*. 2006 Mar 28;113(12):1578-87. Epub 2006 Mar 13.
7. Chan FK, Wong VW, Suen BY, 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 May 12;369(9573):1621-6.
8. Chan FK, Cryer B, Goldstein JL, Lanas A, Peura DA, Scheiman JM, Simon LS, Singh G, Stillman MJ, Wilcox CM, Berger MF, Breazna A, Dodge W. A novel composite endpoint to evaluate the gastrointestinal (GI) effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs through the entire GI tract. *J Rheumatol*. 2010a;37:167-74.
9. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010b Jul 17;376(9736):173-9. Epub 2010 Jun 16. Erratum in: *Lancet*. 2011 Jul 16;378(9787):228.
10. Combe B, Swergold G, McLay J, McCarthy T, Zerbini C, Emery P, Connors L, Kaur A, Curtis S, Laine L, Cannon CP. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr;48(4):425-32. Epub 2009 Feb 17.
11. Curtis SP, Bockow B, Fisher C, Olaleye J, Compton A, Ko AT, Reicin AS. Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis over 52-weeks: a double-blind, active-comparator controlled trial [NCT00242489]. *BMC Musculoskelet Disord*. 2005 Dec 1;6:58.
12. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002 Sep 21;325(7365):619.
13. Doherty M, Hawkey C, Goulder M, Gibb I, Hill N, Aspley S, Reader S.
14. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep;70(9):1534-41.
15. Friedewald VE et al. AHA Editor's consensus: Selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2010; 106:873-884.
16. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136:161-172.
17. Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med*. 2000 Jul 24;160(14):2093-9.
18. Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M, Evans JK, Oxenius B. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol*. 2003 Aug;98(8):1725-33.
19. Kearney PM, Baigent C, Godwin C, Halls H, Emberson J, Patrono C. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of athero-thrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332:1302-1308.
20. Laine L, Bombardier C, Hawkey C et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1006-1012.
21. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of 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*. 2007 Feb 10;369(9560):465-73.
22. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology*. 2001 Feb;120(3):594-606.
23. Laine L, Connors LG, Reicin A, Hawkey CJ, Burgos-Vargas R, Schnitzer TJ, Yu Q, Bombardier C. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology*. 2003 Feb;124(2):288-92.
24. Laine L, Smith R, Min K, Chen C, Dubois RW. Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Sep 1;24(5):751-67.
25. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of 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*. 2007 Feb 10;369(9560):465-73.
26. Lanas A, Scarpignato C. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? *Digestion*. 2006;73 Suppl 1:136-50. Epub 2006 Feb 8.
27. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, Perez-Gisbert J, Bujanda L, Castro M, Muñoz M, Rodrigo L, Calvet X, Del-Pino D, Garcia S. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1633-41.
28. Lanas A. A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49 Suppl 2:ii3-10.
29. Lehmann FS, Beglinger C. Impact of COX-2 inhibitors in common clinical practice: a gastro-enterologist's perspective. *Curr Top Med Chem* 2005; 5:449-464.
30. Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(6):1592-601.
31. McGettigan et al. Cardiovascular Inhibition of Cyclooxygenase, A systemic Review of the Observational Studies of Selective and Non-selective Inhibitors of Cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296: 1633
32. Ng SC, Chan FK. NSAID-induced gastrointestinal and cardiovascular injury. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 611-617.
33. Ramey DR, Watson DJ, Yu C, Bolognese JA, Curtis SP, Reicin AS. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin*. 2005 May;21(5):715-22.
34. Rostom A, Muir K, Dubé C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J, Tugwell P, Wells GW. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jul;5(7):818-28, 828.e1-5; quiz 768.
35. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R; Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Mar 1;29(5):481-96 (2009a)
36. Rostom A, Muir K, Dubé C, Lanas A, Jolicoeur, Tugwell P. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Healthcare and Patient Safety* 2009; 1: 47-71 (2009b)
37. Salvo F et al. Cardiovascular and Gastrointestinal Safety of NSAIDs: A Systematic Review of Meta-Analyses of randomized clinical Trials. *Clin Pharm Ther*. 2011; 89:855-866.
38. Schnitzer TJ. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Clin Rheumatol*. 2006; 25: S22-S29.
39. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. 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 Sep 13;284(10):1247-55.
40. Singh G, Vadhavkar S, Mithal A, et al: A new safety warning: decreased gastroprotection is associated with an increase of serious ulcer complications in elderly users of NSAIDs. Presentations 668, American College of Rheumatology Meeting, November 7-11, Boston 2007
41. Stichtenoth DO, Frölich JC. COX-2 and the kidneys. *Curr Pharm Des*. 2000 Nov;6(17):1737-53.
42. Targownik LE, Metge CJ, Leung S, Chateau DG. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134(4):937-44. CANADA
43. Trelle S., Jueni P et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:c8086.