

- facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996;9:1240-5.
10. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-5.
 11. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
 12. Bott J, Carroll MP, Conway JH et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341:1555-7.
 13. Avdeev SN, Tret'iakov AV, Grigor'iants RA et al. Study of the use of noninvasive ventilation of the lungs in acute respiratory insufficiency due exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Anesteziol Reanimatol* 1998;3:45-51.
 14. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B et al. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998;114:1636-42.
 15. Dikensoy O, Ikidag B, Filiz A et al. Comparison of non-invasive ventilation and standard medical therapy in acute hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled study at a tertiary health centre in SE Turkey. *Int J Clin Pract* 2002;56:85-8.
 16. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J et al. Randomized, prospective trial of non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-806.
 17. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2003;326:177-8.
 18. Plant PK, Owen JL, Parrott S et al. Cost effectiveness of ward based non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: economic analysis of randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:956-9.
 19. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ. Which patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease benefit from non-invasive positive-pressure ventilation? *Ann Intern Med* 2003;138:861-70.
 20. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001;56:708-12.

COX-2-selektive hæmmere – bivirkningsprofil i forhold til uspecifikke nonsteroidale antiinflammatoriske præparater

Overlæge Jane Møller Hansen &
professor Ove B. Schaffalitzky de Muckadell

Odense Universitetshospital,
Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling S

Resumé

Cyclooxygenase (COX)-2-hæmmere er udviklet med henblik på at reducere gastrointestinale bivirkninger ved brug af nonsteroidale antiinflammatoriske præparater (NSAIDs). Risikoen for ukompliceret ulcus reduceres ved brug af COX-2-hæmmere med op til 70% i forhold til brug af uspecifikke NSAIDs, og risikoen for ulcuskomplikation skønnes ligeledes at være reduceret. Patienter med risikofaktorer for ulcus skønnes at have gavn af COX-2-hæmmere, mens patienter uden risikofaktorer uden væsentlig risiko kan anvende de billigere uspecifikke NSAIDs. For en række patienter anbefales forsigtighed med/frarådes brug af COX-2-hæmmere: nemlig patienter i behandling med lavdosis acetylsalicylsyre (ASA), da ASA ophæver den gunstige gastrointestinale bivirkningsprofil ved COX-2-hæmmere, patienter med tidligere ulcusblødning pga. en ikke ubetydelig risiko for reblødning uanset valg af COX-2-hæmmer eller uspecifikke NSAIDs kombineret med protonpump hæmmer, patienter med risiko for eller manifest hjerte- eller nyresygdom, da COX-2-hæmmere som uspecifikke NSAIDs medfører ødemer, hypertension og risiko for kardial inkomensation og muligvis øger risikoen for tromboemboliske komplikationer som vist for rofecoxib.

Det er veldokumenteret, at behandling med nonsteroidale antiinflammatoriske præparater (NSAID) er behæftet med en række bivirkninger, specielt gastrointestinale (GI). Op til en tredjedel af patienterne i NSAID-behandling vil få dyspepsi, 20-25% vil få ulcus, og incidensen af ulcuskomplikation (blødning og perforation) er ca. 1,5% pr. behandlingsår [1]. Risikoen for ulcuskomplikation er således for den enkelte patient begrænset, men det meget store NSAID-forbrug medfører, at NSAID-relaterede ulcuskomplikationer er hyppigt forekommende.

NSAIDs virker ved hæmning af prostaglandinsyntese via cyclooxygenase (COX). I 1990'erne blev det klart, at der findes flere isoformer af COX: COX-1, der konstitutivt er til stede blandt andet i ventriklen og her medvirker til beskyttelse af slimhinden, og COX-2, der induceres ved inflammation. Med henblik på at reducere GI-bivirkninger i forbindelse med NSAID-behandling er der udviklet selektive COX-2-hæmmere. I Danmark har der været indregistreret tre COX-2-hæmmere: celecoxib, rofecoxib og etoricoxib. Rofecoxib er dog pr. 1. oktober 2004 trukket tilbage pga. en øget forekomst af hjerte-kar-bivirkninger.

I randomiserede, kontrollerede studier er det vist, at den analgetiske effekt af COX-2-hæmmere og uspecifikke NSAIDs er af samme størrelse. Formålet med denne artikel er at give en oversigt over bivirkningsprofilen ved COX-2-hæmmere sammenlignet med uspecifikke NSAIDs.

- Behandling med cyclooxygenase (COX)-2-hæmmere medfører et reduceret antal ulcera og formentlig også færre ulcuskomplikationer i forhold til behandling med uspecifikke nonsteroidale antiinflammatoriske præparater (NSAIDs).
- COX-2-hæmmere eliminerer ikke risikoen for ulcuskomplikation, hvorfor disse præparater ikke uden videre kan anbefales til patienter, der er i størst risiko for ulcuskomplikation (tidligere ulcusblødning).
- Ved behandling med lavdosis acetylsalicylsyre (ASA) ophæves den positive gastrointestinale bivirkningsprofil af COX-2-hæmmere, hvorfor COX-2-hæmmere ikke anbefales til patienter, der er i lavdosis ASA-behandling.
- Forsigtighed må udvises ved risiko for eller manifest nyre- og hjerte-kar-sygdom pga. risiko for tromboemboliske komplikationer og hjerteinkompensation.

Gastrointestinale bivirkninger

I klinisk kontrollerede studier med planlagte endoskopikontroller har man entydigt vist, at forekomsten af ukomplicerede ulcera ved behandling med COX-2-hæmmere er reduceret med op til 70% i forhold til behandling med uspecifikke NSAIDs [2]. En del patienter har ikke symptomer i forbindelse med NSAID-relaterede ulcerationer og erosioner, og den kliniske betydning heraf er usikker. Det antages imidlertid, at ulcus er en prædiktør for udvikling af ulcuskomplikation, og endoskopisk påvist ulcus er i mange studier anvendt som et surrogat-effekt mål, idet den relativt lave forekomst af ulcuskomplikationer medfører, at det er nødvendigt med meget store studier, for at man kan påvise, om der er forskelle i risikoen for ulcuskomplikation ved behandling med COX-2-hæmmere og uspecifikke NSAIDs.

To studier [3, 4] var dimensioneret til at kunne påvise en eventuel forskel i forekomsten af ulcuskomplikationer. I begge studier anvendte man endvidere »klinisk betydende ulcus«, en kombinationen af symptomatisk og kompliceret ulcus, som effekt mål.

VIGOR-studiet [3]: 8.076 patienter med reumatoid arthritis (RA), alder over 50 år eller over 40 år og i glukokortikoid-behandling var randomiseret til behandling med rofecoxib 50 mg pr. dag (dobbelts dosis af anbefalet) eller naproxen 1.000 mg pr. dag (maksimalt anbefalet dosis). Behandling med lavdosis acetylsalicylsyre (ASA) var et eksklusionskriterium. Opfølgningsperioden var median ni måneder. Samlet blev der registreret 53 komplicerede ulcera og 177 klinisk betydende ulcera. Der fandtes færre ulcuskomplikationer (relativ risiko (RR) 0,4) (95% konfidensinterval (CI) 0,2-0,8) og klinisk betydende ulcera (RR 0,5 (CI: 0,3-0,6)) i rofecoxibgruppen end i naproxengruppen.

CLASS-studiet [4]: 8.059 patienter ≥ 18 år med osteoarthritis eller reumatoid arthritis var randomiseret til celecoxib 800 mg pr. dag (2-4 gange anbefalet dosis), ibuprofen 2.400 mg pr. dag

eller diclofenac 150 mg pr. dag (anbefalet dosis). 20% af patienterne fik lavdosis ASA. Seks måneders opfølgingsdata er publiceret. Der registreredes samlet 35 ulcuskomplikationer. Der var en ikkesignifikant lavere incidens af ulcuskomplikationer i celecoxibgruppen i forhold til ibuprofen/diclofenacgruppen (RR 0,53 (CI: 0,26-1,11)), mens incidensen af klinisk betydende ulcera (n=79) var signifikant lavere i celecoxibgruppen (RR 0,59 (CI: 0,38-0,94)).

Der har været megen kritik af denne publikation [5]. Det fremgik ikke af publikationen, som det senere er kommet frem via The Food and Drug Administration (FDA), at data er en kombineret analyse af to studier med en planlagt opfølgningstid på op til 12-15 måneder, samt at det protokollerede primære effekt mål var kompliceret ulcus. Ved tolv måneders opfølgning var der ingen forskel på forekomsten af ulcuskomplikationer i de to grupper.

Betydning af lavdosis ASA

Den gavnlige GI bivirkningsprofil af COX-2-hæmmere aftager eller forsvinder for de patienter, der er i behandling med lavdosis ASA. Subgruppeanalyse af CLASS-studiet viste, at forekomsten af klinisk betydende ulcera og ulcuskomplikationer var højere i gruppen, der fik lavdosis ASA ($\times 2-3$), og der var i denne subgruppe ikke signifikant forskel på incidensen af klinisk betydende ulcera mellem celecoxibgruppen og ibuprofen/diclofenacgruppen [4].

Populationsbaserede studier

I de klinisk randomiserede studier er patienter med størst risiko for at få ulcuskomplikation oftest ekskluderet. Eksempelvis var det kun ca. 8% af patienterne i VIGOR- og CLASS-studierne, der havde en tidligere ulcusanamnese. Populationsbaserede studier kan give et billede af bivirkningsprofilen, når behandlingen anvendes i en bredere gruppe af patienter. I flere studier har man vist, at der er en tendens til, at patienter med risikofaktorer for ulcuskomplikation sættes i behandling med COX-2-hæmmere [6-8].

Mamdani et al [6] fandt i et canadisk kohortestudie af en befolkning >65 år, at de COX-2-hæmmer-behandlede havde en højere forekomst af tidligere GI-procedurer og et højere forbrug af antikoagulationsbehandling, glukokortikoider, ASA og syrehæmmende medicin end gruppen, der var i behandling med uspecifikke NSAIDs.

Analyser, der justerede for ovennævnte faktorer, viste, at patienter i behandling med COX-2-hæmmere havde en lavere risiko for at blive indlagt med øvre GI-blødning end patienter, der fik uspecifikke NSAIDs (rate ratio: rofecoxib 1,9 (CI: 1,3-2,8), celecoxib 1,0 (CI: 0,7-1,6), uspecifikke NSAIDs 4,0 (CI: 2,3-6,9)). *MacDonald et al* [7] fandt tilsvarende resultater i et kohortestudie af COX-2-hæmmer-/NSAID-brugere i primærsektoren.

Nørgård et al [9] undersøgte i et case-kontrol-design en gruppe, der havde risikofaktorer for ulcusblødning. Casene

var patienter indlagt med førstegangs øvre GI-blødning. Resultaterne af denne undersøgelse svarede til resultaterne af ovennævnte undersøgelser: Justerede odds-ratio var 1,3 (CI: 0,7-2,8), 2,1 (CI: 1,2-3,5) og 3,3 (CI: 2,4-4,4) for henholdsvis celecoxib, rofecoxib og uspecifikke NSAIDs. Populationsstudierne støtter således antagelsen om, at behandling med COX-2-hæmmere er behæftet med en lavere risiko for ulcus-komplikationer end uspecifikke NSAIDs.

COX-2 hæmmere eller uspecifikke NSAIDs i kombination med protonpump hæmmere?

Det er veldokumenteret, at profylaktisk behandling med protonpump hæmmere (PPI) reducerer risikoen for reblødning for ulcuspatienter, der er i fortsat NSAID-behandling. *Chan et al* [10] har hos en gruppe af patienter med nylig ulcusblødning undersøgt sikkerheden ved behandling med celecoxib 400 mg pr. dag i forhold til behandling med diclofenac 150 mg pr. dag kombineret med PPI efter heling af det primære ulcus. De to behandlinger var ligeværdige, men det bemærkedes, at ingen af disse behandlingsregimener eliminerede risikoen for reblødning, idet henholdsvis 4,9% og 6,4% af patienterne i de to grupper havde recidivblødning inden for seks måneder.

Risikofaktorer for ulcus/ulcuskomplikation - hvilke patienter har størst gavn af COX-2 hæmmere?

Der er i VIGOR-studiet [11] foretaget en analyse af risikofaktorer for klinisk betydende ulcera. Høj alder, tidligere ulcus eller ulcusblødning, forbrug af glukokortikoid, intet NSAID-forbrug ved inklusion, dyspepsi, forbrug af lavdosis H2-blokker samt langvarig eller svær RA var betydende risikofaktorer. Den relative risikoreduktion af klinisk betydende ulcera for behandling med rofecoxib frem for naproxen var ens for høj- og lavrisikogrupperne (RR 0,31-0,68), men antallet af ulcera pr. 100 patientår var væsentlig lavere for patienter uden risikofaktorer, hvorfor antallet af patienter, der skulle behandles med rofecoxib frem for naproxen for at undgå et klinisk betydende ulcus, var væsentligt højere for patienter uden risikofaktorer (n=42-106) end for patienter med risikofaktorer, specielt patienter, der havde en kombination af flere risikofaktorer (f.eks. alder >65 år og tidligere ulcus) (n=3-12).

Committee for proprietary medicinal products (CPMP), som rådgiver Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA), har anbefalet forsigtighed med brug af COX-2-hæmmere hos patienter, der er i risiko for at få GI-komplikation (www.emea.eu.int): nemlig ældre, patienter, der samtidig behandles med en anden NSAID eller ASA, og patienter med tidligere ulcus eller ulcuskomplikation. Der er desværre ikke adgang til den rapport, der ligger til grund for anbefalingen.

Ud fra risikoanalyserne af VIGOR-studiet [11] skønnes patienter med risikofaktorer for ulcus at have gavn af COX-2-hæmmere frem for uspecifikke NSAIDs. Dog må det ud fra ovennævnte studie af *Chan* [10] anbefales at være tilbageholdende med såvel COX-2-hæmmere som uspecifikke NSAIDs i

kombination med PPI for patienter med tidligere ulcuskomplikation på grund af den relativt høje risiko for recidivblødning. Det er ikke undersøgt, om kombinationen af en COX-2-hæmmer og PPI giver en større beskyttelse end NSAID og PPI. Patienter uden risikofaktorer for ulcus kan uden væsentlig risiko anvende de betydeligt billigere uspecifikke NSAIDs.

Hæmning af ulcusheling ved COX-2-hæmmere?

COX-2-receptorer er udtrykt i ulcuskanten, og det er i dyreforsøg vist, at ulcusheling hæmmes af COX-2-hæmmere. Der kan derfor være risiko for forsinket ulcusheling og -komplikationer for patienter, der pga. dyspepsi skifter fra et uspecifikt NSAID til en COX-2-hæmmer.

Foreløbige data [12] har vist, at ulcus heledes lige så hurtigt ved PPI-behandling under fortsat behandling med en COX-2-hæmmer som med et uspecifikt NSAID.

Nedre GI-bivirkninger

I en post hoc-analyse af VIGOR-studiet [13] fandtes ca. 40% af alle alvorlige GI-bivirkninger at være nedre GI-bivirkninger (blødning, perforation, obstruktion, ulceration eller divertikulitis). Der fandtes signifikant færre nedre GI-bivirkninger i rofecoxibgruppen end i naproxengruppen (RR 0,46 (CI: 0,22-0,93)).

Renale og kardiologiske bivirkninger af COX-2-hæmmere

Såvel COX-1- som COX-2-receptorer er konstitutivt til stede i nyrerne. Prostaglandiner spiller ikke en væsentlig rolle for nyrefunktionen hos raske personer, men i situationer hvor hæmodynamikken er påvirket (f.eks. hjerteinsufficiens og inkompenenseret levercirrose) har prostaglandinerne en væsentlig betydning for den renale perfusion og glomerulofiltration. COX-2-hæmmere medfører natrium- og væskeretention, ødemer og hypertension i samme omfang som uspecifikke NSAIDs, specielt for risikopatienter (patienter med hjerteinsufficiens, levercirrose og forudgående nyr sygdom samt patienter i behandling med diuretika og/eller ACE-inhibitorer) [14]. 3-5% af de patienter, der er i behandling med COX-2-hæmmere, må ophøre med behandlingen pga. hypertension eller ødemer. *Mamdani et al* [15] fandt i et kohortestudie, at risikoen for indlæggelse med inkompenenseret hjertesygdom var øget ved behandling med rofecoxib og uspecifikke NSAIDs med en rate ratio på henholdsvis 1,8 (CI: 1,5-2,2) og 1,4 (CI: 1,0-1,9), men ikke for celecoxib: rate ratio 1,0 (CI: 0,8-1,3). Patienter, der inden for de seneste tre år havde haft en indlæggelse for hjerteinkompensation, var i 15-30 gange større risiko for en fornyet indlæggelse for hjerteinkompensation, og *numbers needed to harm* i denne gruppe var kun henholdsvis 19 og 12 for rofecoxib og uspecifikke NSAIDs.

COX-2-hæmmere og tromboemboliske bivirkninger

Der har været meget fokus på, om COX-2-hæmmere øger risikoen for tromboemboliske episoder, herunder akut myokar-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

dieinfarkt (AMI). Baggrunden herfor kunne være, at COX-2-hæmmere ikke som uspecifikke NSAIDs hæmmer trombocyt-funktionen. Endvidere er det vist, at COX-2-hæmmere hæmmer prostaglandin I₂, der in vitro hæmmer trombocyttaggregation, medfører vasodilatation og hæmmer proliferation af glatmuskelceller i kar. Ingen af COX-2-studierne er designet med en styrke til at påvise eventuelle kardiovaskulære bivirkninger, og der indgår i studierne kun få patienter med risikofaktorer for hjerte-kr-sygdomme.

I VIGOR-studiet [3] fandtes en øget forekomst af AMI i rofecoxibgruppen. Det har været diskuteret, om nogle af disse episoder forekom hos patienter, der burde have været i behandling med lavdosis ASA, eller om den høje dosis af rofecoxib i dette studie havde betydning. Endvidere var rofecoxib i dette studie sammenlignet med naproxen, der muligvis har en antitrombotisk effekt. Helt aktuelt er rofecoxib som anført trukket tilbage fra markedet, idet der ved sikkerhedsmonitorering af et colon-polyp-præventionsstudie (APPROVe) fandtes en øget forekomst af kardiovaskulære episoder i gruppen behandlet med rofecoxib 25 mg i forhold til placebogruppen (3,5% vs 1,9%) [16].

Observationelle studier har ikke vist entydige resultater: *Mamdani et al* [17] fandt ingen øget risiko ved COX-2-hæmmer-behandling, mens *Solomon et al* [18] fandt en øget risiko for AMI ved behandling med rofecoxib i forhold til behandling med celecoxib og uspecifikke NSAIDs, specielt for høje doser af rofecoxib. Hvorvidt den øgede risiko for tromboemboliske bivirkninger var relateret til behandling med rofecoxib, eller om det skyldtes en klasseeffekt gældende for alle coxibs, er endnu uafklaret. EMEA anbefaler forsigtighed ved behandling af patienter med hjertesygdomme med COX-2-hæmmere og er på baggrund af de nyeste oplysninger i gang med at vurdere sikkerheden ved de øvrige coxibs.

Priser og tilskudsregler

Prisen for den anbefalede døgndosis af uspecifikke NSAIDs er ned til 2-3 kr. pr. dag, mens prisen for den anbefalede døgndosis for COX-2-hæmmere er 10-12 kr. pr. dag, samme prisniveau som for kombinationsbehandling med et uspecifikt NSAID og PPI. COX-2-hæmmerne har hidtil været tilskudsberettigede. Med virkning fra den 25. oktober 2004 har Lægemedelstyrelsen besluttet at fjerne det generelle tilskud til COX-2-hæmmere.

Korrespondance: *Jane Møller Hansen*, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling S, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C.
E-mail: jane.hansen@dadlnet.dk

Antaget: 23. oktober 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in high-risk patients. *Gastroenterology* 2001;120:594-606.
- Deeks J, Smith L, Bradley M. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325:619-23.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2000;343:1520-8.
- Silverstein F, Faich G, Goldstein J et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomised controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA* 2000;284:1247-55.
- Jüni P, Rutjes A, Dieppe P. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;324:1287-8.
- Mamdani M, Rochon A, Juurlink D et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002;325:624-9.
- MacDonald T, Morant S, Goldstein J et al. Channeling bias and the incidence of gastrointestinal haemorrhage in users of meloxicam, coxibs, and older, non-specific non-steroidal anti-inflammatory drugs. *GUT* 2003;52:1265-70.
- Ofman J, Badamgarav E, Henning J et al. Utilization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiseizure agents: a managed care claims analysis. *Am J Med* 2004;116:835-42.
- Norgård B, Pedersen L, Johnsen S et al. COX-2-selective inhibitors and the risk of upper gastrointestinal bleeding in high-risk patients with previous gastrointestinal diseases: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:817-25.
- Chan F, Hung L, Suen B. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Eng J Med* 2002;347:2104-11.
- 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;123:1006-12.
- Goldstein J, Johanson J, Hawkey C et al. The comparative healing of gastric ulcers with esomeprazole versus ranitidine in patients taking either continuous COX-2 selective NSAIDs or nonselective NSAIDs. *Gastroenterology* 2004;126(suppl 2):A610.
- Laine L, Connors L, Reicin A et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID and coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288-92.
- Barkin R, Buvanendran A. Focus on the COX-1 and COX-2 agents: renal events of nonsteroidal and anti-inflammatory drugs - NSAIDs. *Am J Therap* 2004;11:124-9.
- Mamdani M, Juurlink D, Lee D et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;363:1751-6.
- FitzGerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *NEJM* 2004;351:1709-11.
- Mamdani M, Rochon A, Juurlink D et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003;163:481-6.
- Solomon D, Schneeweiss S, Glynn R et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004;109:2068-73.