

NOTA AIFA 66

La prescrizione dei farmaci antinfiammatori non steroidei a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni

FANS IN MONOTERAPIA	
Limitatamente alle seguenti indicazioni	Limitatamente ai seguenti principi attivi
<ul style="list-style-type: none"> - Artropatie su base connettivica - Osteoartrosi in fase algica o infiammatoria - Dolore neoplastico - Attacco acuto di gotta 	aceclofenac acido tiaprofenico amtolmetina gracile celecoxib cinnoxiam dexibuprofene diclofenac diclofenac+misoprostolo etoricoxib flurbiprofene ibuprofene indometacina ketoprofene lornoxicam meloxicam nabumetone naprossene oxaprozina piroxicam proglumetacina enoxicam
Trattamento di breve durata del dolore acuto nell'ambito delle patologie sopra descritte	nimesulide
FANS IN ASSOCIAZIONE FISSA CON ALTRI ANALG ESICI	
Limitatamente alle seguenti indicazioni	Limitatamente ai seguenti principi attivi
Trattamento di breve durata del dolore acuto di entità moderata nei soggetti in cui il sintomo non sia adeguatamente controllato con altri antidolorifici assunti singolarmente	Ibuprofene/Codeina

Background

La categoria dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) comprende una varietà di principi attivi differenti appartenenti a classi chimiche diverse che agiscono mediante inibizione della ciclo-ossigenasi (COX) dell'acido arachidonico, inibendo così la produzione di prostaglandine (PG) e trombossani. I principali effetti farmacologici dei FANS sono rappresentati dall'azione analgesica, antiinfiammatoria, e antipiretica. Per tali caratteristiche essi hanno ruoli consolidati nella gestione del dolore negli stati artritici, nel dolore neoplastico e negli attacchi acuti di gotta.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha da tempo proposto una scala di valutazione del dolore, in prima istanza di tipo oncologico, e successivamente adottata anche come linea-guida per il trattamento del dolore muscoloscheletrico, precisando che le modalità di somministrazione e la potenza dei farmaci prescelti devono essere commisurati alla intensità del dolore misurato o previsto, proponendo una Scala Analgesica. Questa scala consta di tre livelli a seconda della valutazione effettuata dal paziente mediante una scala visuo-analogica (VAS - sulla quale viene chiesto di quantificare l'intensità del dolore percepito esprimendo un punteggio da 0 a 10, dove 0=nessun dolore, 10=dolore insopportabile):

- Dolore lieve (valutazione del dolore secondo scala visuo-analogica (VAS) da 1-4): è suggerito trattamento con FANS o paracetamolo ± adiuvanti;
- Dolore di grado lieve-moderato (VAS 5-6): è suggerito trattamento con oppioidi deboli ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti;
- Dolore grave o da moderato a grave (VAS 7-10): è suggerito trattamento con oppioidi forti ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti.

Evidenze disponibili

Efficacia

FANS in monoterapia

Le differenze nell'attività antinfiammatoria dei vari FANS sono modeste, ma vi possono essere considerevoli diversità nella risposta individuale del paziente. Secondo il British National Formulary il 60% circa dei pazienti è sensibile a ogni tipo di FANS; dei restanti, alcuni che non rispondono a un farmaco possono trovare giovamento con un altro.

Un effetto analgesico si ottiene in genere in una settimana, mentre per un effetto antinfiammatorio completo (anche dal punto di vista clinico) servono spesso anche tre settimane. Se trascorso questo tempo non vi sono risultati, è bene tentare con un altro farmaco.

FANS in combinazione fissa con altri analgesici

Nella gestione clinica del dolore moderato-severo può essere difficile ottenere un controllo effettivo del dolore stesso usando un solo farmaco (monoterapia). La maggior parte degli analgesici presentano, infatti, limitazioni del loro dosaggio massimo, sia per il raggiungimento di un plateau di efficacia, che per problemi di tollerabilità. Inoltre, in molti casi il dolore trova un'origine multifattoriale e ciò contribuisce a limitare l'efficacia della monoterapia. L'utilizzo di analgesici diversi in combinazione (analgesia multimodale) consente di aumentare l'efficacia in ragione di effetti additivi o sinergici, senza aumento delle dosi dei singoli farmaci e con riduzione

degli effetti collaterali correlati alla dose [Savarese 2017; Elvir-Lazo 2010; Hartrick 2004; Kehlet 1993; Kehlet 2002; Skinner 2004; Varrassi 2017]. Tale strategia è attualmente raccomandata dalle principali linee-guida relative al trattamento del dolore acuto perioperatorio [American Society of Anesthesiologists 2012; Chou et al 2016].

La combinazione a dose fissa a base di ibuprofene/codeina viene ammessa alla rimborsabilità limitatamente al trattamento di breve durata del dolore acuto di entità moderata nei soggetti in cui il sintomo non sia adeguatamente controllato con altri antidolorifici assunti singolarmente.

La combinazione ibuprofene/codeina è indicata nel trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato negli adulti se non adeguatamente alleviato dagli altri antidolorifici quali paracetamolo o ibuprofene. Il dosaggio autorizzato nella popolazione adulta è di 1 compressa ogni 4-6 ore, con una dose massima giornaliera di 6 compresse (2.400 mg ibuprofene/180 mg codeina fosfato emidrato) nelle 24 ore. Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile necessaria per controllare i sintomi. L'efficacia e la sicurezza dell'associazione dell'associazione ibuprofene/codeina sono state adeguatamente indagate in studi clinici, utilizzando molteplici posologie, durate di trattamento e comparatori, e sono state dimostrate dai risultati di studi clinici pubblicati relativi a vari stati dolorosi, quali gli stati artrosici, il dolore dentale, e il dolore post-operatorio. Una revisione sistematica della letteratura effettuata dal gruppo Cochrane, ha confermato l'efficacia analgesica della combinazione, in grado di ridurre il dolore post-operatorio massimo percepito in modo significativo sia rispetto al placebo (64% vs 18%; NNT 2.2; 95% CI 1.8-2.6) sia rispetto a ibuprofene da solo (69% vs 55%) [Derry 2015].

Sicurezza

La differenza principale tra i diversi FANS risiede nell'incidenza e nel tipo di effetti indesiderati. Prima di intraprendere la terapia il medico dovrebbe valutare i benefici e i possibili effetti collaterali. La differenza di attività dei vari FANS riflette la selettività nell'inibizione dei diversi tipi di ciclossigenasi; l'inibizione selettiva della ciclossigenasi-2 può migliorare la tollerabilità gastrica, ma molti altri fattori influiscono sulla tollerabilità gastrointestinale e questi, e altri effetti indesiderati, dovrebbero essere valutati nella scelta di un dato FANS.

Al momento della loro immissione in commercio, i COXIB venivano indicati come antinfiammatori privi di rischio gastrointestinale. In realtà, la revisione degli studi di registrazione (come il CLASS e il VIGOR) e successivi studi pubblicati hanno dimostrato che la gastrolesività era solo lievemente diminuita rispetto ai FANS non selettivi, ed è emerso un aumento di rischio cardiovascolare. Studi sia randomizzati sia osservazionali, nonché numerose metanalisi, o revisioni sistematiche, hanno nel tempo confermato la potenziale tossicità cardiovascolare dei COXIB. Ciò ha significato per alcuni di essi il ritiro dal commercio (rofecoxib, valdecoxib) o la revisione del profilo di rischio (lumiracoxib, poi ritirato per epatotossicità) insieme all'interruzione di alcuni importanti studi clinici in corso (celecoxib).

Il dibattito in merito al profilo di sicurezza dei COXIB è tuttavia rimasto al centro della letteratura scientifica di settore [Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration 2013; Bally 2017; Beales 2017; Chan 2017; Gunter 2017; Mukherjee 2017] e recentemente sono stati portati a termine due grossi studi clinici randomizzati con

l'obiettivo di valutare la sicurezza dei COXIB rispetto ai FANS tradizionali (studi PRECISION e SCOT) [Nissen 2016; MacDonald 2017] in termini di endpoint cardiovascolari. In particolare, lo studio PRECISION [Nissen 2016] era uno studio di non-inferiorità, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco che arruolava pazienti ad aumentato rischio cardiovascolare, affetti da artrite reumatoide e da osteoartrite. I pazienti (n=24.081) sono stati randomizzati al trattamento con celecoxib (100 mg due volte al dì), ibuprofene (600 mg tre volte al dì) o naprossene (375 mg due volte al dì), tutti controllati versus placebo. Nella popolazione intention-to-treat l'endpoint primario (rappresentato dalla prima comparsa di un evento avverso tra quelli contemplati dai criteri dell'Antiplatelet Trialists Collaboration (APTIC), quali decesso per cause cardiovascolari, decesso per emorragia, infarto miocardico non fatale, stroke non fatale) si è verificato in 188 pazienti del gruppo celecoxib (2,3%), in 201 del gruppo naprossene (2,5%) e in 218 del gruppo ibuprofene (2,7%), documentando la non inferiorità del celecoxib sia rispetto al naprossene che rispetto a ibuprofene. Tale effetto è stato confermato nei due sottogruppi di soggetti con artrite reumatoide e con osteoartrite [Solomon 2018]. Il trattamento con celecoxib ha inoltre prodotto dei tassi di eventi indesiderati gastrointestinali inferiori rispetto ad entrambi i FANS di confronto e una percentuale di gravi eventi avversi renali inferiore rispetto a quelli prodotti da ibuprofene. I dati relativi alla sicurezza gastrointestinale sono stati recentemente confermati in una successiva analisi secondaria dello studio [Yeomans 2018]. Lo studio SCOT (Standard care vs Celecoxib Outcome Trial) è uno studio randomizzato, controllato, di non-inferiorità, in cui soggetti di età >60 anni, con osteoartrite ma con basso rischio cardiovascolare, venivano randomizzati allo *switch* con celecoxib o alla prosecuzione dei FANS tradizionali in atto al momento dell'arruolamento [MacDonald 2017]. L'endpoint primario era rappresentato dalla combinazione di infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e mortalità cardiovascolare. Dopo un periodo mediano di 3 anni di follow-up, nei 7297 soggetti randomizzati, nell'analisi *intention-to-treat*, il tasso di eventi cardiovascolari era simile per celecoxib (1.14 per 100 patient-years) e per i FANS tradizionali (1.10 per 100 patient-years) (HR =1.04, 95% CI, 0.81-1.33; P=0.75). Nell'interpretazione dei dati di entrambi questi trial permangono tuttavia importanti criticità metodologiche che rendono difficilmente valutabile il reale profilo di sicurezza relativo dei differenti farmaci in studio [FitzGerald 2017; Grosser 2017; Pepine 2017].

Alla luce dei dubbi sul profilo di sicurezza cardiovascolare, gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 dovrebbero essere preferiti ai FANS non selettivi solo se vi è un'indicazione specifica (per esempio in caso di rischio molto elevato di ulcera, perforazione o sanguinamento gastrointestinale) e comunque soltanto dopo un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare. A dosi elevate e nel trattamento a lungo termine, i FANS non selettivi potrebbero comportare un lieve aumento del rischio di eventi trombotici (come infarto miocardico e ictus). Il diclofenac e l'etoricoxib aumentano il rischio trombotico, mentre il naprossene è associato a un rischio inferiore. Dosi elevate di ibuprofene (2,4 g al giorno) possono determinare un lieve aumento di rischi trombotici, mentre dosi basse del farmaco (1,2 g al giorno o meno) non aumentano il rischio di infarto miocardico. Le diverse raccomandazioni emanate a tal proposito dalle Agenzie regolatorie, quali EMA e FDA, possono sinteticamente riassumersi nella raccomandazione generale di utilizzare i FANS o gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2, nel trattamento sintomatico, alla dose minima efficace e per il periodo più breve possibile; si raccomanda, inoltre, nel caso di trattamento a lungo termine, di considerarne periodicamente la necessità. Recenti studi suggeriscono che l'uso dei FANS (soprattutto ad alte dosi) e nel trattamento a lungo termine può essere

associato a un piccolo aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi. Uno studio evidenzia che anche l'uso a breve termine (meno di una settimana) dei FANS può essere associato a un aumentato rischio di morte e di infarto miocardico (IM) ricorrente in pazienti con pregresso IM. Un altro studio suggerisce che l'uso dei FANS può essere associato a un aumentato rischio di fibrillazione atriale o di flutter atriale.

Tutti i FANS sono associati a tossicità gastrointestinale grave; il rischio maggiore è per gli anziani. Studi recenti condotti su 7 FANS per via orale, per valutarne la sicurezza, hanno dimostrato notevoli differenze nel rischio di insorgenza di gravi effetti indesiderati a livello del tratto gastrointestinale alto. L'azapropazone è il farmaco gravato dai rischi maggiori (ritirato dal commercio) e l'ibuprofene il meglio tollerato; ketoprofene, indometacina, naprossene e diclofenac hanno un rischio intermedio. Piroxicam e ketorolac hanno dimostrato un maggior rischio gastrolesivo, per cui l'EMA ne ha limitato l'uso (v. RCP dei due prodotti). Il Committee on Safety of Medicines britannico consiglia pertanto di preferire i FANS associati a un basso rischio di effetti gastrointestinali come l'ibuprofene, di iniziare la terapia con la dose più bassa efficace, di non utilizzare più di un FANS alla volta e ricordare che tutti i FANS sono controindicati nei soggetti con ulcera peptica (compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2).

La combinazione di FANS e acido acetilsalicilico a basso dosaggio aumenta il rischio di effetti gastrointestinali; tale associazione deve essere utilizzata solo se è assolutamente necessaria e il paziente è monitorato. Dati preliminari farebbero ipotizzare una riduzione dell'effetto antiaggregante dell'ASA a basso dosaggio con alcuni FANS (ibuprofene e diclofenac), ma i tempi di somministrazione sono critici. Quest'azione di inibizione non parrebbe essere esercitata dal naprossene.

Nel caso delle terapie di combinazione a dose fissa devono essere presi in considerazione i profili di sicurezza specifici del medicinale associato.

La codeina può avere effetti oppioidi tipici e la presenza e gravità di tali sintomi dipendono dalla dose, dalla durata del trattamento e della sensibilità individuale. Gli effetti includono patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (broncospasmo, depressione respiratoria), disturbi psichiatrici (confusione), patologie del sistema nervoso (capogiro, sedazione e sonnolenza, torpore, astenia), patologie gastrointestinali (costipazione, nausea e vomito), patologie del sistema immunitario (rash, orticaria, reazioni allergiche), patologie renali e urinarie (ritenzione urinaria). Possono svilupparsi tolleranza e dipendenza, in particolare in connessione con l'impiego prolungato di quantitativi elevati di codeina. Sebbene il rischio di sviluppare dipendenza dalla codeina sia basso rispetto alla morfina, questa possibilità deve comunque essere tenuta in considerazione.

Si ricorda che la segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione nazionale all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

Particolari avvertenze

I FANS devono essere utilizzati con cautela negli anziani (rischi di gravi effetti collaterali anche mortali), nelle patologie allergiche (sono controindicati nei soggetti con anamnesi positiva per allergia ad aspirina o a un altro FANS, inclusi coloro in cui

un episodio di asma, angioedema, orticaria o rinite sia stato scatenato dall'assunzione di aspirina o di un altro FANS), durante la gravidanza, l'allattamento e nei difetti della coagulazione. L'impiego a lungo termine di alcuni FANS è associato a una riduzione della fertilità femminile, reversibile con la sospensione del trattamento. Nei soggetti con insufficienza renale, i FANS devono essere utilizzati con cautela, in quanto possono peggiorare la funzionalità renale; è necessario somministrare la dose minima possibile e controllare la funzionalità renale.

Vari FANS possono avere un effetto epatotossico. In particolare nimesulide ha un rischio epatotossico maggiore degli altri FANS ed è controindicata nei pazienti epatopatici, in quelli con una storia di abuso di alcool e negli assuntori di altri farmaci epatotossici.

Nel 2001 nimesulide è stata riesaminata dall'EMA dopo pubblicazioni riguardanti casi di insufficienza epatica fulminante. Il Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP) ha riesaminato i dati provenienti da segnalazioni spontanee, studi epidemiologici, analisi aggregate e metanalisi. Il CHMP ha concluso che i benefici delle formulazioni sistemiche di nimesulide sono ancora superiori ai rischi, purché l'uso sia circoscritto alle condizioni in acuto e che nimesulide per uso sistemico non sia più impiegato nel trattamento dell'osteoartrosi dolorosa che, essendo una condizione cronica, accresce il rischio che sia assunto a lungo termine, con un conseguente aumento del rischio di danno epatico. Il parere del CHMP, a seguito della conclusione della procedura di Referral ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, è stato recepito in toto dalla Commissione europea (CE), la cui decisione è stata pubblicata nella gazzetta ufficiale europea nel gennaio 2012. In sintesi nimesulide va prescritta esclusivamente per il trattamento di seconda linea ed è indicata soltanto nel trattamento del dolore acuto.

Tutti i FANS sono controindicati nello scompenso cardiaco grave. Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 sono controindicati nella cardiopatia ischemica, nelle patologie cerebrovascolari, nelle patologie arteriose periferiche e nello scompenso cardiaco moderato e grave. Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 devono essere usati con cautela nei pazienti con storia di insufficienza cardiaca, disfunzioni del ventricolo sinistro o ipertensione, così come in caso di edema per cause diverse e quando vi sono fattori di rischio cardiovascolare. In alcuni studi il diclofenac ha mostrato un rischio cardiovascolare simile all'etoricoxib. Il Committee on Safety of Medicines britannico avverte che i FANS non devono essere somministrati a soggetti con ulcera peptica attiva o pregressa e che gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 sono controindicati in caso di ulcera peptica attiva. Secondo la stessa fonte ogni peggioramento di asma può essere attribuito all'assunzione di un FANS.

Anche se è preferibile astenersi dalla prescrizione di FANS in soggetti con un'ulcera gastrointestinale o un sanguinamento in atto o pregresso, e sospenderli nel caso in cui si verificano queste condizioni, non si deve trascurare il fatto che molti pazienti affetti da gravi malattie reumatologiche (come l'artrite reumatoide) possano trarre beneficio dall'uso dei FANS per il controllo della sintomatologia dolorosa.

Nel caso delle coformulazioni in associazione fissa con altri analgesici, come con tutti i FANS e gli oppioidi, gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi. Il trattamento deve essere iniziato con la più bassa dose efficace, che potrà in seguito essere aggiustata in base alla risposta terapeutica e a eventuali effetti indesiderati.

Bibliografia

- Abraham NS, et al. National mortality following upper gastrointestinal or cardiovascular events in older veterans with recent nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 97-106.
- Abraham NS, et al. Effectiveness of national provider prescription of PPI gastroprotection among elderly NSAID users. *Am Gastroenterol* 2008; 103: 323-32.
- American Society of Anesthesiologists (ASA). Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. *Anesthesiology* 2012; 116: 248-73.
- Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017; 357: j1909.
- Beales ILP. Time to reappraise the therapeutic place of celecoxib. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018 May;9(5):107-110.
- Chan FKL, Ching JYL, Tse YK, et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet* 2017; 389: 2375-2382
- Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain.* 2016 Feb;17(2):131-57.
- Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-779.
- Derry S, Karlin SM, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus codeine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 5;(2):CD010107. doi: 10.1002/14651858.CD010107.pub3. Review. PubMed PMID: 25927097
- Elvir-Lazo OL, White PF. Postoperative pain management after ambulatory surgery: role of multimodal analgesia. *Anesthesiol Clin.* 2010 Jun;28(2):217-24. European Medicines Agency concludes review of systemic nimesulide-containing medicines. available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2011/06/human_pha_detail_000030.jsp&mid=WC0b01ac058001d126
- FitzGerald GA. Imprecision: Limitations to Interpretation of a Large Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2017 Jan 10;135(2):113-115.
- Frampton JE, et al. Celecoxib: a review of its use in the management of arthritis and acute pain. *Drugs* 2007; 67: 2433-72.
- Grosser T, Ricciotti E, FitzGerald GA. The Cardiovascular Pharmacology of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Trends Pharmacol Sci.* 2017 Aug;38(8):733-748.
- Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Harirforoosh S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2017 Feb;42(1):27-38.

- Hartrick CT. Multimodal postoperative pain management. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61(suppl 1): S4-10
- Juni P, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib; cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021-9.
- Juby AG, et al. Utility of published guidelines on the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the elderly. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1191-4.
- Kearney PM, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of artherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302-8.
- Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048-1056.
- Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183: 630-41.
- Layton D, et al. Prescriber adoption of newly approved selective COX-2 inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 1168-74.
- Layton D, et al. Evaluation of risk profiles for gastrointestinal and cardiovascular adverse effects in nonselective NSAID and COX-2 inhibitor users: a cohort study using pharmacy dispensing data in The Netherlands. *Drug Saf* 2008; 31: 143-58.
- MacDonald TM, Hawkey CJ, Ford I. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). *Eur Heart J*. 2017 Jun 14; 38(23): 1843-1850.
- Marnett LJ. The COXIB experience: a look in the rearview mirror. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009; 49: 265-90.
- McGettigan P, et al. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase-2. *JAMA* 2006; 296: (doi 10.1001/Jama.296.13.jrv 60015).
- Mukherjee D. Traditional NSAIDs and coxibs: is one better than the other? *Eur Heart J*. 2017 Jun 14;38(23):1851-1852.
- Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. for the PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *The New England Journal of Medicine* 2016 Dec 29;375(26):2519-29.
- Pepine CJ, Gurbel PA. Cardiovascular safety of NSAIDs: Additional insights after PRECISION and point of view. *Clin Cardiol*. 2017 Dec;40(12):1352-1356.
- Savarese JJ, Tabler NG Jr. Multimodal analgesia as an alternative to the risks of opioid monotherapy in surgical pain management. *J Healthc Risk Manag*. 2017 Jul;37(1):24-30.
- Scheiman JM, et al. Summing the risk of NSAID therapy. *Lancet* 2007; 12; 369: 1580-1.
- Schjerning Olsen AM et al. Duration of Treatment With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Impact on Risk of Death and Recurrent Myocardial Infarction in Patients With Prior Myocardial Infarction. A Nationwide Cohort Study. *Circulation Journal of the American Heart Association* 2011.
- Schmidt M et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ* 2011;343:d3450
- Solomon DH, Husni ME, Wolski KE, et al; PRECISION Trial Investigators. Differences in Safety of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Patients With

Osteoarthritis and Patients With Rheumatoid Arthritis: A Randomized Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Apr;70(4):537-546.

- Tsuruoka N, Iwakiri R, Hara M, et al. NSAIDs are a significant risk factor for colonic diverticular hemorrhage in elder patients: evaluation by a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2011.
- Varrassi G, Hanna M, Macheras G, Montero A, Montes Perez A, Meissner W, Perrot S, Scarpignato C. Multimodal analgesia in moderate-to-severe pain: a role for a new fixed combination of dexketoprofen and tramadol. *Curr Med Res Opin.* 2017 Jun;33(6):1165-1173.
- Yeomans ND, Graham DY, Husni ME, et al; PRECISION investigators. Randomised clinical trial: gastrointestinal events in arthritis patients treated with celecoxib, ibuprofen or naproxen in the PRECISION trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jun;47(11):1453-1463.
- Zhang JJ, et al. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: a class-wide meta-analysis. *JAMA* 2006; 296: (doi: 10.1001/jama.296.13.jrv 60015).