

## Nieuwe niet-steroïde anti-inflammatoire medicijnen (NSAID's) met minder bijwerkingen, en vrij verkrijgbare laaggedoseerde preparaten

G.N.J. TYTGAT

Het gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire medicijnen (NSAID's) blijft stijgen. Dit wordt onder andere verklaard door toenemende vergrijzing van de bevolking en de daarmee gepaard gaande toename van de klachten door bijvoorbeeld osteoartrose, en door de overduidelijke pijnstillende en ontstekingsremmende kwaliteiten van deze farmaca. In Nederland maakt naar schatting 2% van de populatie dagelijks gebruik van NSAID's op recept en wellicht eenzelfde percentage gebruikt ze als zelfmedicatie. Regelmatig of intermitterend gebruik resulteert in een belangrijke verbetering van de levenskwaliteit. Naar inschatting van de meeste artsen wegen de klinische voordelen van de NSAID's op tegen de onmiskenbare nadelen en gevaren ervan, zoals de vorming van ulcera, vooral in maag en duodenum, maar ook in dunne en dikke darm, met het risico van bloeding en perforatie.

In dit artikel geef ik een overzicht van drie recente ontwikkelingen op het gebied van NSAID-therapie:

- de ontdekking dat twee iso-enzymen, te weten cyclo-oxygenase-1 en -2 (COX-1 en -2), een rol spelen in de vorming van de prostanoiden (prostaglandinen, prostacycline en tromboxaan);
- de ontdekking dat de toxiciteit van NSAID's vermindert kan worden door verandering van de NSAID-moleculen, namelijk de zogenaamde stikstofmonoxide-NSAID's;
- de toenemende beschikbaarheid en het toenemend gebruik van laaggedoseerde NSAID's zonder dat daarvoor medische prescriptie noodzakelijk is (zogenaamd 'over the counter' (OTC)-gebruik). Ook bespreek ik de mucosaschade door NSAID's in standaarddosering.

### CYCLO-OXYGENASE-1 EN -2

Al geruime tijd is bekend dat de ernst van de gastro-intestinale neveneffecten van de diverse NSAID's verschillen. De verklaring voor dit fenomeen werd duidelijk toen men ontdekte dat er twee iso-enzymen bestaan in de cyclo-oxygenaseroute die leidt tot prostaglandinevorming (schematisch samengevat in de figuur). Prostaglandinen gegenereerd via COX-1 hebben voornamelijk een regulerende en beschermende werking, terwijl de via COX-2 gegenereerde producten voornamelijk in gebieden van ontsteking voorkómen en diverse ontste-

Zie ook het artikel op bl. 1762.

### SAMENVATTING

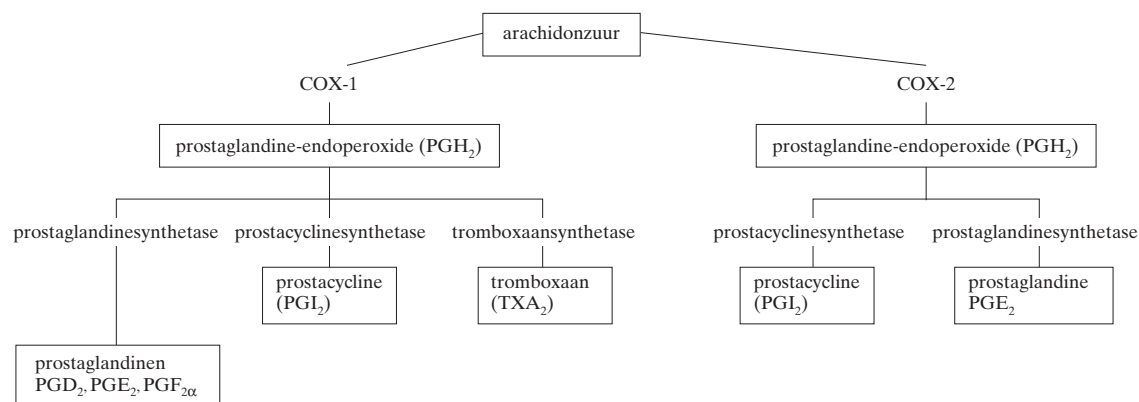
- Drie nieuwe ontwikkelingen betreffende therapie met niet-steroïde anti-inflammatoire medicijnen (NSAID's) zijn: de ontdekking van twee iso-enzymen van cyclo-oxygenase (COX-1 en -2), de ontdekking van NO-NSAID's en het zonder recept beschikbaar komen van laaggedoseerde NSAID's.
- COX-1-producten hebben een voornamelijk fysiologisch regulerende en protectieve werking, terwijl COX-2-producten als inflammatoire agentia werken.
- De eerste klinische resultaten met selectieve COX-2-inhibitoren leken bemoedigend wat betreft gastro-intestinale bijwerkingen. Recente dierexperimentele gegevens wijzen er echter op dat ontstekingsremming met COX-2-antagonisten vermoedelijk alleen optreedt wanneer hoge doses worden gebruikt, waardoor echter ook COX-1 wordt geantagoneerd.
- Wellicht ook veelbelovend is de ontwikkeling van NSAID's waaraan een stikstofmono-oxide gekoppeld is, de zogenaamde NO-NSAID's. Deze middelen zouden de microcirculatie kunnen beschermen door lokale vrijmaking van NO. Ervaring met deze producten in de praktijk ontbreekt echter nog vrijwel geheel.
- Laaggedoseerde NSAID's zijn nu zonder recept verkrijgbaar. Voorzover bekend is het risico van deze NSAID's gering vanwege deze lage dosis. Toch verdient het aanbeveling de bekende risicogroepen in het oog te houden: ouderen, patiënten met een gastro-intestinaal ulcus in de voorgeschiedenis of met comorbiditeit, patiënten die reeds NSAID's of anticoagulantia gebruiken.

kingsreacties mediëren; ze zijn onder meer betrokken bij de vorming van oedeem en het opwekken van pijn.

NSAID's die hoofdzakelijk COX-1 afremmen, waardoor preferentieel de productie van beschermende prostaglandinen afgeremd wordt, geven een hogere kans op gastro-intestinale schade dan NSAID's die preferentieel het COX-2-iso-enzym afremmen. Zoals gezegd, leidt COX-2 tot de ontsteking-gemedieerde prostaglandinen. Mucosabeschermende prostaglandinen oefenen hun werking uit onder andere door reductie van de zuursecretie, toename van de productie van mucus en bicarbonaat, en door verbetering van de doorbloeding.

Gastro-intestinale schade kan in theorie op meerdere wijzen voorkómen of verminderd worden:

- Door gebruik te maken van min of meer selectieve COX-2-remmers kan de productie van protectieve prostaglandinen min of meer intact blijven, waardoor de natuurlijke weerstand van het slijmvlies bewaard blijft.



Schematische voorstelling van de metabole cyclo-oxygenaseroute die leidt tot de vorming van prostanoiden (prostaglandinen, prostacycline en tromboxaan): links de route in de normale fysiologische toestand waarbij de producten regulerend en cytoprotectief zijn, rechts de inflammatoire toestand waarbij de producten diverse ontstekingsreacties mediëren; COX = cyclo-oxygenase.

– Door modificatie van de NSAID-moleculen kan men trachten de balans tussen schadelijke en beschermende effecten te herstellen.

– Schade kan eveneens beperkt worden door enerzijds de prostaglandinebalans in de weefsels te herstellen via toediening van protectieve prostaglandinen (bijvoorbeeld misoprostol) of anderzijds door de zuur-peptische agressieve eigenschappen van maagsap af te remmen via onderdrukken van de zuurproductie in de maag.<sup>1,2</sup>

– Beperking van mucosaschade kan eveneens bereikt worden door bij voorkeur laag- in plaats van hooggedoseerde NSAID's te gebruiken en combinaties van verschillende NSAID's slechts met de nodige terughoudendheid voor te schrijven. Het zo laag mogelijk doseren gebeurt in principe bij toepassing als pijnstillers van de zonder recept verkrijgbare NSAID's. Bij de meeste NSAID's neemt de schade toe met stijgende dosis. Volgens onderzoeksgegevens lijkt echter bij verhoging van de dosis naproxen en diclofenac het risico nauwelijks toe te nemen.<sup>3</sup> Indien verder onderzoek dit bevestigt, is dit een belangrijk gegeven, omdat dan wellicht minder snel naar risicovollere NSAID's hoeft te worden uitgeweken. Beide producten, naproxen en diclofenac, worden naast ibuprofen en indometacine aanbevolen in de standaard 'Reumatoïde artritis' van het Nederlands Huisartsen Genootschap.<sup>4</sup>

– Schade kan eveneens beperkt worden door rekening te houden met het patiëntprofiel, door bijvoorbeeld NSAID's te vermijden bij patiënten met nierfunctiestoornissen in de anamnese, door verlaging van de dosis bij bejaarden, en door omzichtigheid bij toediening bij patiënten met ulcusziekte in de voorgeschiedenis.

Deze opsomming van risicofactoren is gebaseerd op een eerder uitgevoerde meta-analyse (tabel 1).

Theoretisch kan dus verwacht worden dat min of meer specifieke COX-2-remmers minder gastro-intestinale schade zullen veroorzaken. Een uitgebreide reeks selectieve COX-2-inhibitoren werd inmiddels gesynthetiseerd.<sup>6,7</sup> Inderdaad blijken COX-2-remmers, zoals nabumeton en meloxicam, minder gastro-intestinale schade toe te brengen,<sup>8</sup> evenals NSAID's met een relatief gunstige COX-2/COX-1-ratio, zoals naproxen (tabel 2). Hoewel dus aanvankelijk de selectieve COX-2-remmers inderdaad minder schadelijk leken, tonen recente onderzoeken dat de balans tussen COX-2 (schadelijk) en COX-1 (beschermend) toch complexer is.<sup>16</sup> Immers, in de randen van ulcera geïnduceerd bij dieren wordt veel COX-2 tot expressie gebracht, als onderdeel van het genezingsproces. Antagoneren van deze COX-2-activiteit tijdens de herstelfase van ulcusziekte zou, theoretisch althans, de genezingsfase kunnen verlengen. Recente onderzoeken hebben inderdaad aangetoond dat selectieve COX-2-inhibitie de genezing van experimentele maagulcera kan vertragen.<sup>17,18</sup> Of analoge vertraging ook bij de mens optreedt, is onbekend. Ook lijken er in vivo omstandigheden voor te komen waarbij de ontstekingsreactie voornamelijk door COX-1- en niet door COX-2-producten gemedieerd wordt.<sup>19</sup> Tenslotte zouden zeer recente onderzoeken erop wijzen dat significante ontstekingsremmende effecten alleen worden waargenomen bij NSAID-doseringen waarbij ook COX-1-inhibitie voorkomt.<sup>20</sup> Producten die gegenereerd worden via COX-1 zouden een belangrijke bijdrage leveren aan het ontstekingsproces. De hoge verwachtingen

TABEL 1. Risico op ernstige gastro-intestinale complicaties door gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire medicijnen (NSAID's)<sup>5</sup>

risicofactor	oddsratio
geen specifieke	2,7
leeftijd > 60 jaar	5,5
eerdere gastro-intestinale problemen	4,8
hoge NSAID-dosis	3,9-8,0
gelijktijdig gebruik van steroïden	1,8
gelijktijdig gebruik van anticoagulantia	12,7

die men had na het ontdekken van de COX-1/COX-2-balans worden hierdoor wellicht niet waargemaakt.

#### NO-NSAID'S

Verstoring van de microcirculatie is één van de opvallendste neveneffecten van de NSAID's. Stikstofmonoxide (NO) is een belangrijke factor, die mede bijdraagt aan de integriteit van de microcirculatie. NO-NSAID's zijn middelen die NO af kunnen splitsen van hun NSAID-molecule, waardoor de microcirculatie in de weefsels wordt geactiveerd en waardoor tenminste de schadelijke vasculaire invloeden van het NSAID zelf worden geantagoneerd. Dierexperimentele en humane onderzoeken hebben inderdaad aangetoond dat NO-NSAID's tegen de nadelige NSAID-effecten beschermen.<sup>21-23</sup> Deze hoopvolle resultaten geven steun aan de hypothese dat veel van de toxiciteit van NSAID's het gevolg is van verstoring van de microcirculatie, die geantagoneerd kan worden door lokaal vrijmaken van NO. Het belang van de integriteit van de microcirculatie wordt verder ondersteund door de waarneming dat NSAID's bevorderen dat neutrofiële granulocyten zich hechten aan het maagendotheel; een hechting die wordt gevolgd door ulceratie. Als men experimenteel deze interactie onderbreekt, bijvoorbeeld door antilichamen tegen celadhesiemoleculen of door depletie van neutrofielen, voorkomt dit in vivo het ontstaan van experimentele NSAID-ulcera. Ook activering van de microcirculatie door NO remt de schadelijke invloed van NSAID's op de vaatwand.

#### MUCOSASCHADE DOOR NSAID'S IN STANDAARDDOSERING

De potentiële mucosabeschadigende werking van NSAID's werd in diverse meta-analysen bevestigd. Over de grootteorde van de schadelijke nevenwerkingen en de relatieve risico's van de diverse producten bestaat

globaal eenstemmigheid (tabel 3). Ernstige gastro-intestinale toxiciteit blijft relatief zeldzaam en zou volgens een schatting 1 complicatie veroorzaken per 10.000 prescripties of 1 complicatie per 10.000 patiëntenmaanden NSAID-gebruik.<sup>7</sup> Het risico voor ernstige complicaties (ulcus, bloeding, perforatie) is afhankelijk van het soort NSAID (zie tabel 2) en van de dosis.<sup>11</sup> Vele complicaties komen voor tijdens de eerste periode van gebruik. Bekende risicofactoren zijn ulcus in de voorgeschiedenis, leeftijd boven de 60 jaar, gelijktijdige behandeling met anticoagulantia en corticosteroiden, en behandeling met combinaties van NSAID's.

*Adaptieve cytoprotectie.* In vele onderzoeken is aangetoond dat lage doses acetylsalicylzuur of NSAID's of andere lokale irritantia in staat zijn de mucosa te beschermen tegen hogere doses van deze mucosa-beschadigende producten. Dit fenomeen werd genoemd: adaptieve cytoprotectie. Vermoedelijk worden bij de initiële lichte irritatie diverse groeifactoren vrijgemaakt en geactiveerd, zoals epidermale groeifactor (EGF) en transformerende groeifactor  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), waardoor het slijmvlies beschermd wordt tegen sterkere noxen.<sup>17 25 26</sup> Het fenomeen van de adaptatie, waarbij de slijmvlies schade geleidelijk aan verdwijnt bij blijvend NSAID-gebruik, is ten dele afhankelijk van de farmacokinetiek van het gebruikte NSAID. Maagadaptatie bij de mens is vrijwel volledig voor acetylsalicylzuur, diclofenac en indometacine, die alle een relatief korte halfwaardetijd hebben.<sup>18</sup> Voor piroxicam, met een lange halfwaardetijd van 45 h, treedt geen adaptatie op.

#### LAAGGEDOSEERDE NSAID'S VERKRIJGBAAR ZONDER RECEPT

Het lag in de lijn der verwachtingen dat op basis van de sterke ontstekingsremmende en analgetische eigenschappen er ook NSAID's voor gebruik zonder recept ter beschikking zouden komen. In diverse landen zijn, naast acetylsalicylzuur, ibuprofen, naproxen en keto-

TABEL 2. Relatief risico voor bloeding en (of) perforatie bij gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire medicijnen (NSAID's) en vergelijking met de COX-2/COX-1-ratio<sup>\*9</sup>

	$t_{1/2}$ (in h)	gastro-intestinale toxiciteit				COX-2/COX-1-ratio	
		Laporte <sup>10</sup>	Henry <sup>11</sup>	Garcia Rodriguez <sup>3</sup>	Langman <sup>12</sup>	Pairet <sup>13</sup>	Mitchell <sup>14</sup>
ibuprofen	2	–	0,7	2,9	2,0	–	15
diclofenac	2	7,9	1,7	3,9	4,2	2,2	0,7
naproxen	14	6,5	2,8	3,1	9,1	–	0,6
ketoprofen	2	–	3,6	5,4	23,7	–	–
indometacine	5	4,9	2,5	6,3	11,3	30	60
piroxicam	45	19,1	4,8	18,0	13,7	33	–
azapropazon	13	–	–	23,4	31,5	–	–
etodolac†	7	–	–	–	–	–	–
nabumeton†	24	–	–	–	–	–	0,014
meloxicam†	–	–	–	–	–	0,07	–

COX = cyclo-oxygenase;  $t_{1/2}$  = plasmahalfwaardetijd.

\*COX-2/COX-1-ratio = de verhouding tussen de remming van de iso-enzymen COX-2 en COX-1 gebaseerd op de IC<sub>50</sub>, dat is de concentratie noodzakelijk voor 50% inhibitie van het iso-enzym; hoe lager de ratio, des te selectiever is de COX-2-inhibitie van het NSAID (anders gezegd: een lage COX-2/COX-1-ratio betekent een krachtiger remming van COX-2 dan van COX-1).

†Exacte gegevens over relatieve risico's bij grote patiëntenaantallen zijn nog bijna niet voorhanden; de beschikbare gegevens wijzen op een substantiële reductie.<sup>15</sup>

TABEL 3. Risico op schade veroorzaakt door niet-steroïde anti-inflammatoire medicijnen (NSAID's)<sup>24</sup>

schade	risicopercentage (95%-BI)	
	< 2 weken therapie	> 4 weken therapie
maagulcus	3,6 (9-43)	6,8 (0-26)
maagmucosachade	53 (10-100)	27 (11-44)
duodenumulcus	3 (0-13)	4 (0-10)
duodenummucosachade	11 (6-41)	12 (8-19)
schade		

95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval.

profen vrij verkrijgbaar.<sup>27</sup> In Nederland zijn ibuprofen en sinds kort naproxen(natrium) (220 mg/tablet) zonder recept verkrijgbaar. Voor dit gebruik wordt meestal een lage dosering aanbevolen (bijvoorbeeld naproxen(natrium) 220 mg 1 dd, 2 dd of maximaal 3 dd). Het indicatiegebied voor laaggedoseerde NSAID's betreft voornamelijk incidentele hoofd-, tand-, spier- en gewrichtspijn, spit, menstratiepijn, sportletsels, en pijn en koorts bij verkoudheid, bij griep en na vaccinatie.

In hoeverre dit NSAID-gebruik tot nevenwerkingen leidt, is grotendeels onbekend. Aangetoond werd dat lage doses naproxen bij 90% van de vrijwilligers geringe mucosachade induceerden, die na verloop van 7 dagen weer verdween als gevolg van adaptieve cytoprotectie, ondanks continuering van de therapie.<sup>28</sup> In een prospectief onderzoek bij 421 patiënten met een bloeding proximaal in de tractus digestivus voornamelijk door ulcera, gebruikte 14% prescriptie-NSAID's en 9% NSAID's zonder recept.<sup>29</sup> Patiënten boven de 60 jaar hadden meestal NSAID's op prescriptiebasis gebruikt, patiënten onder de 60 jaar meestal vrij verkrijgbare. Gebruik van NSAID's en acetylsalicylzuur kwam vooral voor bij bloeding door ulcera (66%), oesofagitis (62%) en slijmvliescheurtjes van het Mallory-Weiss-type in de cardia (56%).<sup>29</sup>

De weinige onderzoeken die zijn uitgevoerd in het kader van postmarketingsurveillance, betreffen voornamelijk ibuprofen. Deze tonen aan dat de zonder recept verkrijgbare NSAID's in enkelvoudige dosis geen ander spectrum van neveneffecten laten zien dan placebo of paracetamol. Aangezien de kans op slijmvlieschade duidelijk toeneemt met de dosis, kan verwacht worden dat de laaggedoseerde vrij verkrijgbare NSAID's zullen samengaan met een in verhouding laag risico van mucosachade. Dit wordt bevestigd door een recente meta-analyse betreffende gebruik van naproxen/ibuprofen/paracetamol/placebo.<sup>30</sup> De onderzoekers analyseerden 48 gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde klinische trials over vrij verkrijgbare naproxen/naproxen(natrium). Van de met naproxen en placebo behandelde patiënten rapporteerde 83% geen nevenwerkingen. Bij de overigen waren de nevenwerkingen na naproxen vergelijkbaar met die van placebo: hoofdpijn (respectievelijk 4,8 versus 6,4%), misselijkheid (3,4 versus 3,1%), slaperigheid (2,7 versus 1,9%).<sup>30</sup>

In een ander onderzoek werden de effecten van ver-

schillende vrij verkrijgbare preparaten bestudeerd, die in totaal gedurende 6513 patiëntjaren waren gebruikt (G.Singh, schriftelijke mededeling, 1998). Het relatieve risico voor ernstige bijwerkingen was voor paracetamol 1,5, voor acetylsalicylzuur 3,5, voor ibuprofen 4,2 en voor naprosine 2,3. Deze cijfers zijn beduidend lager dan de gebruikelijke relatieve risico's (zie tabel 1) voor deze producten, maar zeker niet verwaarloosbaar.

Het eventuele risico van vrij verkrijgbare NSAID's, hoe gering dit ook mag zijn wanneer ze in lage dosis worden ingenomen, dient te worden afgewogen tegen en vergeleken met de risico's verbonden aan paracetamolgebruik. Paracetamol wordt in therapeutische doseringen in het algemeen goed verdragen. Bij zeer hoge doseringen kunnen leverbeschadigingen optreden. In diverse landen is paracetamol de belangrijkste doodsoorzaak bij personen die overlijden door ernstige hepatotoxiciteit bij suïcidepogingen. Ook in de gebruikelijke lagere doseringen zou leverschade mogelijk zijn.<sup>31-33</sup> In een recent Amerikaans onderzoek hadden sommige patiënten met leverschade ten hoogste 4 g paracetamol ingenomen, een dosis die vaak als veilig wordt beschouwd.<sup>33</sup>

*Algemene maatregelen en adviezen.* Het is belangrijk dat de drogist die verantwoordelijk is voor de niet-prescriptieverkoop van NSAID's op de hoogte is van de werking van NSAID's, de koper juist informeert en terughoudendheid betracht in geval van verhoogd risico op bijwerkingen. Steeds dient ernaar gestreefd te worden dat de patiënt zo weinig mogelijk van het medicament gebruikt, juist voldoende voor snelle verlichting van pijn of ontstekingsverschijnselen.

De medicatie wordt het beste ingenomen met de maaltijden. Wanneer dyspeptische bezwaren (maagklachten) ontstaan na innamen van een vrij verkrijgbare NSAID, dient men onmiddellijk de medicatie te staken en de huisarts te consulteren, zeker bij aanhouden van de klachten. Donker-zwarte verkleuring van de ontlasting en (of) opgeven van bloed zijn alarmsymptomen die nopen tot onmiddellijk consulteren van de huisarts.

Combineren van vrij verkrijgbare NSAID's met acetylsalicylzuur of andere NSAID's is onverstandig en gecontraïndiceerd: combinatie van NSAID's is medisch gezien zinloos en geeft een hogere kans op bijwerkingen. Over de combinatie van NSAID's en paracetamol zijn weinig exacte gegevens bekend. Combinatie van niet-prescriptie-NSAID's met anticoagulantia is eveneens gecontraïndiceerd. Personen met peptisch-ulcusziekte in de voorgeschiedenis dienen eerst de huisarts te raadplegen. In de regel is uiterste omzichtigheid geboden. Hoewel voorafgaande eradicatie van *Helicobacter pylori*-infectie, zeker bij ulcusziekte in de anamnese, het risico van NSAID-gebonden ulcera lijkt te verminderen,<sup>34</sup> blijft het raadzaam bij eerdere ulcusaandoening of eerdere schade door NSAID's uiterste omzichtigheid te betrachten.

#### ABSTRACT

*Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with less side effects and over-the-counter low-dose preparations*

– Three recent developments with respect to therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the identification of two isoenzymes of cyclooxygenase (COX-1 and COX-2), the development of NO-NSAIDs, and the availability of low-dose over-the-counter (OTC) NSAIDs.

– COX-1 products mainly have a physiologically regulating and protective effect, while COX-2 products result in inflammation.

– There is initial enthusiasm for selective COX-2 antagonists with respect to the gastrointestinal adverse reactions. However, recent animal data indicate that high doses of COX-2 antagonists are usually necessary to obtain an adequate anti-inflammatory effect, which doses also antagonize COX-1.

– The development of NO-NSAIDs is also promising. These drugs release NO which may protect the local microvasculature. However, there is as yet hardly any practical experience with these drugs.

– OTC use of low-dose NSAIDs is increasing. As far as is now known, the overall risk is low because of the lower dose used. Nevertheless, the usual contra-indications should be kept in mind, such as age over 60 years, a prior history of peptic ulcers, co-morbidity, and concurrent treatment with other NSAIDs or anticoagulants.

#### LITERATUUR

- 1 Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
- 2 Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, Rác I, Howard JM, Rensburg CJ van, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.
- 3 Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769-72.
- 4 Schuurman W, Alphen-Jager JM van, Bosch WJHM van den, Lagro HAHM, Willems D, Romeijnders ACM, et al. NHG-standaard Reumatoïde artritis. *Huisarts Wet* 1994;37:248-59.
- 5 Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115:787-96.
- 6 Donnelly MT, Hawkey CJ. COX-II inhibitors – a new generation of safer NSAIDs? *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:227-36.
- 7 Hawkey CJ, Cullen DJE, Greenwood DC, Wilson JV, Logan RFA. Prescribing of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in general practice: determinants and consequences. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:293-8.
- 8 Distel M, Mueller C, Bluhmki E. Global analysis of gastrointestinal safety of a new NSAID, Meloxicam. *Inflammopharmacology* 1996;4:71-81.
- 9 Hayllar J, Bjarnason I. NSAIDs, Cox-2 inhibitors, and the gut. *Lancet* 1995;346:521-2.
- 10 Laporte JR, Carne X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. *Lancet* 1991;337:85-9.
- 11 Henry D, Lim LLY, Garcia Rodriguez LAG, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:563-6.
- 12 Langman MJS, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RFA, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075-8.
- 13 Pairet M, Engelhardt G. Distinct isoforms (Cox-1 and Cox-2) of cyclooxygenase: possible physiological and therapeutic implications. *Fundam Clin Pharmacol* 1996;10:1-17.
- 14 Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11693-7.
- 15 MacDonald TM, Morant SV, Robinson GC, Shield MJ, McGilchrist MM, Murray FE, et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ* 1997;315:1333-7.
- 16 Flower RJ. New directions in cyclooxygenase research and their implications for NSAID-gastropathy. *Ital J Gastroenterol* 1996;28 Suppl 4:23-7.
- 17 Lipscomb GR, Wallis N, Armstrong G, Goodman MJ, Rees WDW. Gastric mucosal adaptation to etodolac and naproxen. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:379-85.
- 18 Reuter BK, Asfaha S, Buret A, Sharkey KA, Wallace JL. Exacerbation of inflammation-associated colonic injury in rat through inhibition of cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 1996;98:2076-85.
- 19 Wallace JL. GI-safe NSAIDs: are they for real? *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12 Suppl:A144.
- 20 Wallace JL, Bak A, McKnight W, Asfaha S, Sharkey KA, MacNaughton WK. Cyclooxygenase-1 contributes to inflammatory responses in rats and mice: implications for GI toxicity. *Gastroenterology* [ter perse].
- 21 Davies NM, Røseth AG, Appleyard CB, McKnight W, Del Soldato P, Calignano A, et al. NO-naproxen vs naproxen: ulcerogenic, analgesic and anti-inflammatory effects. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:69-79.
- 22 Somasundaram S, Rafi S, Jacob M, Sigthorsson G, Mahmud T, Sherwood R, et al. Intestinal tolerability of nitroxybutyl-flurbiprofen in rats. *Gut* 1997;40:608-13.
- 23 Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology* 1997;112:1000-6.
- 24 Koch M, Dezi A, Ferrario F, Capurso I. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1996;156:2321-32.
- 25 Kelly SM, Jenner JR, Dickinson RJ, Hunter JO. Increased gastric juice epidermal growth factor after non-steroidal anti-inflammatory drug ingestion. *Gut* 1994;35:611-4.
- 26 Polk jr WH, Dempsey PJ, Russell WE, Brown PI, Beauchamp RD, Barnard JA, et al. Increased production of transforming growth factor alpha following acute gastric injury. *Gastroenterology* 1992;102:1467-74.
- 27 Nonprescription NSAIDs: efficacy and safety. *Medical Sciences Bulletin* 1996.
- 28 Sarosiek J, Marcinkiewicz M, Parolisi S, Peura DA. Prostaglandin E2 content in residual gastric juice reflects endoscopic damage to the gastric mucosa after naproxen sodium administration. *Am J Gastroenterol* 1996;91:873-8.
- 29 Wilcox CM, Shalek KA, Cotsonis G. Striking prevalence of over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Arch Intern Med* 1994;154:42-6.
- 30 DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartziek RD, et al. Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Ther* 1995;17:587-601.
- 31 Whitcomb DC, Block GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA* 1994;272:1845-50.
- 32 Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology* 1995;109:1907-16.
- 33 Schiodt FV, Rochling FA, Casey DL, Lee WM. Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. *N Engl J Med* 1997;337:1112-7.
- 34 Chan FKL, Sung JY, Chung SCS, To KF, Yung MY, Leung VKS, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350:975-9.

Aanvaard op 6 april 1998