

Indicatie

Inflammatoire en degeneratieve vormen van reuma zoals reumatoïde artritis, artrose inclusief spondylartrose.(1,2)

Celecoxib wordt ook off-label voorgeschreven voor (lage) rugpijn. Deze toepassing wordt hier verder niet behandeld.(3)

Standpunt Ephor en samenvatting

Celecoxib wordt door Ephor als mogelijke behandeling geadviseerd van artrose en reumatoïde artritis wegens bewijs voor effectiviteit bij ouderen. De effectiviteit en bijwerkingen zijn vergelijkbaar met **diclofenac**, **etoricoxib**, **ibuprofen**, **nabumeton** en **naproxen**.(4)

In verband met mogelijke gastro-intestinale complicaties is bij ouderen altijd een maagbeschermer geïndiceerd.

NSAID's dienen bij kwetsbare ouderen met grote terughoudendheid te worden toegepast. Kwetsbare ouderen zijn extra gevoelig voor de bijwerkingen van NSAID's: gastro-intestinale bloedingen, cardiovasculaire complicaties en nierfunctiestoornissen.

Dosering: begindosering bij ouderen 100 mg per dag in 1-2 doses; bij onvoldoende symptoomverlichting de dosering verhogen tot 200 mg 1-2x per dag, max. 400 mg per dag in 2 doses. Indien na 2 weken toename van het effect uitblijft, de behandeling staken. Geadviseerd wordt om NSAID's zo kort mogelijk en in zo laag mogelijke dosering voor te schrijven.

Gebruiksgemak: doseringsfrequentie van 1-2 maal per dag 100-200 mg capsules. De capsules mogen worden geopend.

Stoppen van de medicatie: celecoxib moet zo snel als mogelijk worden gestopt. Celecoxib kan ineens worden gestopt of de dosis kan 2-4 weken worden gehalveerd en daarna gestopt.(5) Gebruik celecoxib niet langdurig (>3 maanden) voor pijnverlichting bij artrose zonder dat paracetamol in adequate dosering geprobeerd is.(6)

Ervaring: er zijn een groot aantal (>2000) ouderen in placebo- en actief gecontroleerde RCTs bestudeerd.(7-10)

Effectiviteit:

Er zijn bij ouderen 2 placebo-gecontroleerde klinische studies uitgevoerd met celecoxib voor systemisch gebruik, waaruit bleek dat celecoxib significant effectiever is dan placebo.(7,8) Bij ouderen zijn actief gecontroleerde studies uitgevoerd, waaruit geen verschil in effectiviteit bleek met andere NSAIDs (etoricoxib, naproxen, diclofenac).(7-10)

Bijwerkingen: oudere patiënten zijn gevoeliger voor gastro-intestinale bijwerkingen, zoals ulcera, bloedingen en dyspepsie. Het risico hierop is vergroot bij ouderen, echter in

vergelijking met andere NSAIDs is het risico hierop met celecoxib vergelijkbaar of minder groot.(7, 11-15)

In vergelijking met andere NSAID's en COX2-remmers geeft celecoxib een lager risico op cardio- en cerebrovasculaire bijwerkingen.(9, 16-21), echter, in geval van een eerder doorgemaakt myocardinfarct geeft celecoxib een verhoogd risico op een nieuw myocardinfarct.(22)

Celecoxib gaf het laagste risico van de NSAIDs op ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen.(23)

Ouderen met of zonder onderliggende nierklachten lopen een hoger risico op nierfalen.(24)

Verminderde eetlust, anemie en acuut nierfalen komt bij ouderen (>65 jaar) relatief vaker voor dan bij andere leeftijdscategorieën.(bron: Vigilyze database)

Interactiepotentieel: celecoxib heeft een groot interactiepotentieel met 10-20 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

Farmacokinetiek: de eliminatiehalfwaardetijd van celecoxib is 8-12 uur en bij ouderen niet significant verschillend van de totale populatie. Er wordt geen accumulatie verwacht.

Uitgebreide tekst

Dosis

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Begindosering bij ouderen 100 mg per dag in 1-2 doses; bij onvoldoende symptoomverlichting de dosering verhogen tot 200 mg 1-2x per dag, max. 400 mg per dag in 2 doses. Indien na 2 weken toename van het effect uitblijft, de behandeling staken.

Er zijn geen leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons bekend. Bij vrouwelijke patiënten ≥ 65 jaar is de plasmaconcentratie van celecoxib met ongeveer 100% verhoogd.(1) Dit heeft niet tot dosisaanpassing geleid.

In verband met grotere gevoeligheid voor bijwerkingen wordt aangeraden om bij ouderen zo kort mogelijk en in zo laag mogelijke dosering voor te schrijven.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Celecoxib kan nierklachten verergeren.(23) Voorzichtig toepassen bij patiënten met een milde tot matige nierfunctiestoornis. Celecoxib is gecontra-indiceerd bij een ernstige nierfunctiestoornis (creatineklarine < 30 ml/min) of nierfalen. Bij langere therapieduur is aan te raden regelmatig controle van nierfunctie uit te voeren.(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Wees voorzichtig bij een mild tot matig verminderde leverfunctie, celecoxib is gecontra-indiceerd bij een ernstige leverfunctiestoornis of leverfalen. Bij langere therapieduur is aan te raden regelmatig controle van leverfunctie uit te voeren. Indien een gestoorde leverfunctie blijft bestaan of verslechtert, de behandeling met celecoxib staken.(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening:

Oraal: 1-2x per dag.

Toedieningsvormen: capsule 100 en 200 mg. De capsules mogen worden geopend.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Celecoxib moet zo snel als mogelijk worden gestopt. Celecoxib kan ineens worden gestopt of de dosis kan 2-4 weken worden gehalveerd en daarna gestopt.(5)

Gebruik celecoxib niet langdurig (> 3 maanden) voor pijnverlichting bij artrose zonder dat paracetamol in adequate dosering geprobeerd is.(6)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Voor de behandeling van artrose of reumatische artritis met celecoxib is een groot aantal oude patiënten (n=2532) bestudeerd in verschillende RCTs.(7-)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2017)

65-74 jaar: 4.961 mannen en 8.999 vrouwen.

≥75 jaar: 2.734 mannen en 6.543 vrouwen.

Celecoxib is sinds 2000 in de handel.(1)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Placebo- en actief- gecontroleerde studies

In drie gepoolde prospectieve, gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde, parallelle groepen, werd het effect op artrose van 200 mg celecoxib (n=191; gemiddelde leeftijd 75±4 jaar; 68% vrouw), 400 mg celecoxib (n=183; gemiddelde leeftijd 75±4 jaar; 64% vrouw) en 1000 mg naproxen (n=206; gemiddelde leeftijd 75±4 jaar; 70% vrouw) gedurende 12 weken vergeleken met placebo (n=188; gemiddelde leeftijd 74±4; 66% vrouw). Na 2 weken was er een significante verbetering van alle behandelgroepen t.o.v. placebo op het gebied van stijfheid, fysiek functioneren (p<0,001) en kwaliteit van leven. Verder was er na 12 weken in de behandelingsgroepen van 200 mg celecoxib en 1000 mg naproxen een significante verschuiving van de WOMAC score “gemiddeld, ernstig of zeer ernstig” naar “geen of mild” ten opzichte van placebo.(7)

In 2 multicenter dubbelblinde RCT's werd de effectiviteit van 200 mg celecoxib (n=241 en 247; gemiddelde leeftijd 62± 9 jaar; resp. 70 en 62% vrouw) gedurende 12 weken vergeleken met 30 mg etoricoxib (n=231 en 244; gemiddelde leeftijd 62±10 jaar; resp. 66 en 70% vrouw) en placebo (n= 127 en 117; gemiddelde leeftijd 62±9 jaar; 65% vrouw) voor de behandeling van artrose. De geïncludeerde patiënten (leeftijd 40-91 jaar) hadden een geschiedenis van NSAID en paracetamol gebruik, NSAID werd stopgezet en paracetamol kon tijdens de studie gebruikt worden als rescue medication. Na 12 weken werd de studie gedurende 14 weken voortgezet zonder placebo en werden de placebo patiënten gelijk verdeeld over de etoricoxib en celecoxib groepen. De 3

primaire co-eindpunten waren pijn en fysieke functie, gemeten met behulp van de Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) subschalen, de visuele analoge schaal (VAS; 0-100) en de Patient Global Assessment of Disease Status (PGADS). Verschil met placebo zou zijn aangetoond bij een verschil van respectievelijk -11,1 mm (SD 20,5), -10,2 mm (SD20,1) en -11,5 mm (SD 22).

Studie 1: Baseline op de WOMAC pijnschaal was gemiddeld 67 ± 16 . Over een periode van 12 weken was het gemiddelde van 2, 4, 8 en 12 weken 43 ± 23 voor celecoxib, 40 ± 23 voor etoricoxib en 54 ± 25 voor placebo.

Baseline op de WOMAC fysieke functie subschaal was 66 ± 18 . Het gemiddelde over een periode van 12 weken was 45 ± 23 voor celecoxib, 42 ± 23 voor etoricoxib en 55 ± 24 voor placebo. De baseline voor de globale beoordeling (PGADS) was 71 ± 18 . Het gemiddelde na 12 weken was respectievelijk 45 ± 23 , 41 ± 23 en 57 ± 24 .

Studie 2: Baseline op de WOMAC pijnschaal was gemiddeld 67 ± 17 . Over een periode van 12 weken was het gemiddelde van 2, 4, 8 en 12 weken 41 ± 24 voor celecoxib, 42 ± 24 voor etoricoxib en 52 ± 25 voor placebo.

Baseline op de WOMAC fysieke functie subschaal was 66 ± 18 . Het gemiddelde over een periode van 12 weken was 43 ± 25 voor celecoxib, 44 ± 24 voor etoricoxib en 54 ± 24 voor placebo. De baseline voor de globale beoordeling (PGADS) was 72 ± 17 . Het gemiddelde over 12 weken was respectievelijk 43 ± 24 , 44 ± 23 en 59 ± 24 .

Geconcludeerd werd dat celecoxib even effectief was als etoricoxib en beiden effectiever dan placebo.(8)

Actief gecontroleerde studies bij ouderen

In een dubbelblinde, multicenter, parallel-groep RCT werd gedurende 1 jaar het effect van 200 mg celecoxib 1x daags (n=473) vergeleken met diclofenac 50 mg 2x daags (n=462) bij patiënten met artrose (gemiddelde leeftijd 71 ± 7 jaar; 68% vrouw). De globale beoordeling van de artrose aan het begin van de studie scoorde goed of erg goed bij 53 ± 11 met celecoxib en 63 ± 14 met diclofenac. Aan het eind van de studie was dit respectievelijk 163 ± 36 en 164 ± 36 (p=0,51). De score van de arts gaf een vergelijkbaar beeld. De beoordeling van pijn met de Visueel Analoge schaal (VAS, 100 punten is maximale pijn) was vergelijkbaar: 50 aan het begin en na 4 weken een daling tot rond de 40, die verder stationair bleef (p \geq 0,05). In de eerste 4 weken van de behandeling was de verlichting van de pijn in de gewrichten vergelijkbaar voor beide middelen die verder stationair bleef. Er was geen significant effect op het lopen en de buigzaamheid van de gewrichten.(9)

In een prospectief, multicenter internationale dubbelblinde RCT (onderdeel van de CONDOR studie), werden patiënten met artrose en reumatoïde artritis (n=2446; gemiddelde leeftijd 70 ± 5 jaar; 82% vrouw) gedurende 6 maanden behandeld met 200 mg celecoxib 2x daags (n=1219) of een combinatie van 75 mg diclofenac 2x daags plus 20 mg omeprazol 1x daags (n=1227). De patiënten beoordeelden de artrose bij aanvang van het onderzoek met een $3,2 \pm 0,7$. Na de behandeling was de score $2,5 \pm 0,8$ in de celecoxib-groep en $2,4 \pm 0,8$ in de diclofenac-groep. Er was na 6 maanden dus geen significant verschil met de baseline en niet tussen de verschillende behandelingen. Beide behandelingen werden na 6 maanden door 55% van de patiënten als goed tot erg goed beoordeeld.(10)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet te bepalen.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Nee, het effect wordt binnen enkele dagen tot weken bereikt.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Onbekend.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Gastro-intestinale bijwerkingen komen bij ouderen (>75 jaar) vaker voor dan bij andere leeftijdscategorieën.(bron: Vigilyze database)

In drie gepoolde prospectieve, gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde, parallelle groepen, werd het effect van 200 mg celecoxib (n=191; gemiddelde leeftijd 75±4 jaar; 68% vrouw), 400 mg celecoxib (n=183; gemiddelde leeftijd 75±4 jaar; 64% vrouw) en 1000 mg naproxen (n=206; gemiddelde leeftijd 75±4 jaar; 70% vrouw) gedurende 12 weken vergeleken met placebo (n=188; gemiddelde leeftijd 74 ±4; 66% vrouw). Respectievelijk 125 (65,4%), 128 (64,0%), 125 (60,7%) en 92 (48,9%) patiënten rapporteerden ten minste 1 bijwerking. Serieuze bijwerkingen kwamen voor in respectievelijk 7 (3,7%) 200 mg celecoxib, 9 (4,9%) 400 mg celecoxib, 4 (1,9%) 1000 mg naproxen en 8 (4,3%) in de placebogroep. De aard van deze bijwerkingen is niet nader gespecificeerd. De verschillen zijn niet statistisch significant.

Gastro-intestinale bijwerkingen kwamen voor in resp. 26% (200 mg celecoxib), 20% (400 mg celecoxib), 30% (1000 mg naproxen) en 17% (placebo) van de gevallen. Het percentage GI-bijwerkingen in de twee celecoxib groepen was niet significant verschillend van placebo. Het verschil tussen 200 mg celecoxib en naproxen was wel significant. Stoppen met de studie door gastro-intestinale bijwerkingen kwam voor in 4,7% (200 mg celecoxib), 3,3% (400 mg celecoxib), 7,8% (1000mg naproxen) en 1,1% (placebo). 200 mg celecoxib en naproxen waren statistisch significant verschillend van placebo (p<0,05) en naproxen was statistisch significant verschillend van 200 mg celecoxib (p<0,05).(7)

In een observationele database cohortstudie in Ontario Canada onder 1,3 miljoen patiënten ouder dan 66 jaar werd bestudeerd in hoeverre het gebruik van NSAIDs en COX2-remmers was geassocieerd met ziekenhuisopname door een bloeding in de bovenste gastro-intestinale tractus. Cohorts van ouderen (gemiddelde leeftijd 76 jaar) werden geïdentificeerd die NSAIDs hadden gebruikt (n=5391; 59% vrouw; 32% naproxen, 23% ibuprofen en 20% diclofenac;), celecoxib (n=18.908; 70% vrouw), diclofenac plus misoprostol (n=5087; 62% vrouw) of rofecoxib (n=14.583; 73% vrouw) en vergeleken met een random controlegroep (n=100.000; 55% vrouw). In vergelijking met de controlegroep en gecorrigeerd voor mogelijke co-variabelen was er voor celecoxib geen verhoogd risico op ziekenhuisopname in verband met een gastro-intestinale bloeding (ARR 1,0; 95% CI 0,7-1,6). Dit in tegenstelling tot de andere NSAIDs die wel een verhoogd risico gaven: waaronder naproxen (ARR 4,0; 95% CI 2,3-6,9); diclofenac plus misoprostol (ARR 3,0; 95% CI 1,7-5,6) en rofecoxib (ARR 1,9; 95% CI

1,3-2,8). Analyse met vergelijkbare cohorts qua sexe en leeftijd, aparte analyse van mannen en vrouwen, en analyse met weglating van patiënten met een geschiedenis van bloeding aan de bovenste GI tractus gaf hetzelfde resultaat.(11)

In een retrospectieve cohortstudie werd het risico op bovenste gastro-intestinale bijwerkingen onderzocht van celecoxib (200 mg per dag) en etoricoxib (90 mg per dag) ten opzichte van niet-selectieve NSAID's. Van in totaal 1030 patiënten werden 12.591 prescripties geanalyseerd. 35% van de recepten was voor celecoxib, 32% voor NSAIDs (waarvan 24% voor meloxicam, 21% voor nimesulide en 13% voor naproxen) en 33% voor etoricoxib. De gemiddelde leeftijd was 70 jaar en 74% was vrouw. In vergelijking met de NSAIDs was de kans op een GI-bijwerking zowel lager voor celecoxib (OR 0,36; 95% CI 0,21-0,63; p=0,00) als voor etoricoxib (OR 0,52; 95% CI 0,28-0,98; p=0,04). Leeftijd was een risicofactor voor het ontwikkelen van een GI-bijwerking (70-80 jaar; OR 1,79; 95% CI 1,13-2,4 en >80 jaar OR 3,36; 95% CI 1,78-5,81). Ook de duur van het gebruik was verbonden met een groter risico op een GI-bijwerking. Het gebruik van een maagbeschermer verminderde het risico op een GI-bijwerking.(12)

In een dubbelblinde, multicenter, parallel-groep RCT werd gedurende 1 jaar bij patiënten met artrose (gemiddelde leeftijd 71±7 jaar; 68% vrouw) de bijwerkingen van 200 mg celecoxib 1x daags (n=473) en diclofenac 50 mg 2x daags (n=462) vergeleken. De studie werd door 277 patiënten in de celecoxib groep en 273 patiënten in de diclofenac groep voltooid. De meest frequente reden voor stoppen met de medicatie waren gastro-intestinale bijwerkingen. Ongeveer 90% van de patiënten had naast artrose nog een andere aandoening, meestal was dat hoge bloeddruk (40-45%). De meest gemelde bijwerking was buikpijn (14 en 12%), dyspepsie (11 en 12%), diarree (9 en 10%), gewrichtspijn (beide 8%), flatulentie (beide 7%), misselijkheid (7 en 6%), bovenste luchtweg infectie (7 en 8%), hoofdpijn (6 en 4%) en blaasontsteking (6 en 5%).(9)

In de huisartsenpraktijk in Engeland werd onderzocht of er een klinisch relevant verschil in GI-bijwerkingen was voor een cohort meloxicam (n=19.087; n=1876 ≥80 jaar; 66% vrouw) en celecoxib (n=17.458; n=1329 ≥80 jaar; n=68% vrouw). Gedurende 9 maanden na de start van de behandeling was het aantal gemelde bijwerkingen (zuur/peptisch) 1054 (6%) voor meloxicam en 1376 (7,2%) voor celecoxib. Meer dan de helft van de bijwerkingen werd in de eerste 30 dagen na de start van de behandeling gemeld. Het aantal gemelde gecompliceerde GI-bijwerkingen (perforaties en bloedingen) voor meloxicam was 67 (0,4%) en voor celecoxib 42 (0,2%). Omdat er niet gecorrigeerd is voor mogelijke confounders, kan niet met zekerheid gezegd worden of het hier inderdaad een significant verschil betreft. Alleen de factor leeftijd lijkt significant verhoogd voor gecompliceerde GI-bijwerkingen (perforaties en bloedingen); voor ouderen ≥80 jaar was het percentage meldingen van gecompliceerde GI-bijwerkingen (perforaties en bloedingen) ten opzichte van de groep ≤40 jaar 4,7 (95% CI 0,6-37,2) voor celecoxib en 2,54 (95% CI 1,0-6,4) voor meloxicam. Mannelijke celecoxib gebruikers hadden een hoger, maar niet significant risico op symptomatische (zuur/peptisch) bovenste GI-bijwerkingen in vergelijking met mannelijke meloxicam-gebruikers (RR 1,12; 95% CI 0,96-1,31). Vrouwelijke celecoxib gebruikers hadden een lager, maar niet-significant, risico op een dergelijke bijwerking in vergelijking met vrouwelijke meloxicam gebruikers (RR 0,93; 95% CI 0,84-1,02%).(13)

In een retrospectieve, gepoolde analyse van 21 verschillende RCTs werden ouderen met artrose (94%) en/of reumatoïde artritis gedurende 6-52 weken (gemiddelde behandelingsduur 12 weken) behandeld met 200-400 mg celecoxib (n=5872; leeftijd 72 jaar \pm 0,1; 73% vrouw), 1000 mg naproxen (n=1104; leeftijd 72 \pm 0,2 jaar; 67% vrouw), 2400 mg ibuprofen (n=151; leeftijd 71 \pm 0,4 jaar; 62% vrouw) of 100-150 mg diclofenac (n=2334; leeftijd 72 \pm 0,1 jaar; 75% vrouw). Respectievelijk 16,7%, 29,4%; 26,5% en 21% van de patiënten had een gastro-intestinale bijwerking; de meest voorkomende bijwerkingen waren buikpijn, dyspepsie, diarree, constipatie en flatulentie. In respectievelijk 10%, 17%; 17% en 12% van de gevallen was de bijwerking gemiddeld tot ernstig van aard.(14)

Stoppen van de behandeling als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen

In een dubbelblinde, multicenter, parallel-groep RCT werd gedurende 1 jaar de bijwerkingen van 200 mg celecoxib 1x daags (n=473) vergeleken met diclofenac 50 mg 2x daags (n=462) bij patiënten met artritis (gemiddelde leeftijd 71 \pm 7 jaar; 68% vrouw). De studie werd voltooid door 277 patiënten in de celecoxib groep en 273 patiënten in de diclofenac groep. De behandeling werd gestopt in bij 27% patiënten die behandeld werden met celecoxib en bij 31% patiënten die behandeld werden met diclofenac. De meest frequente reden voor stoppen met de medicatie waren gastro-intestinale bijwerkingen.(9)

In een retrospectieve, gepoolde analyse van 21 verschillende RCTs werden ouderen met artrose (94%) en/of reumatoïde artritis gedurende 6-52 weken (gemiddelde behandelingsduur 12 weken) behandeld met 200-400 mg celecoxib (n=5.872; leeftijd 72 jaar \pm 0,1; 73% vrouw), 2400 mg ibuprofen (n=151; leeftijd 71 \pm 0,4 jaar; 62% vrouw), 1000 mg naproxen (n=1.104; leeftijd 72 \pm 0,2 jaar; 67% vrouw) of 100-150 mg diclofenac (n=2.334; leeftijd 72 \pm 0,1 jaar; 75% vrouw). Voor celecoxib was de GI-bijwerking in 10% van de gevallen gemiddeld tot ernstig van aard (tov 17% voor ibuprofen; 12% voor diclofenac en 17% voor naproxen). Voor celecoxib was dit in 4,8% van de gevallen aanleiding om te stoppen met de medicatie tov 10,6% voor ibuprofen, 10,3% voor naproxen, en 4,9% voor diclofenac.(14)

Combinatie van een NSAID en een maagbeschermer

In een prospectief, multicenter, internationale, dubbelblinde RCT werden patiënten met artritis (n=2446; gemiddelde leeftijd 70 \pm 5 jaar; 82% vrouw) gedurende 6 maanden behandeld met 200 mg celecoxib 2x daags (n=1219) of met een combinatie van 75 mg diclofenac 2x daags plus 20 mg omeprazol 1x daags (n=1227).

In de celecoxib-groep hadden 8 patiënten (0,66%) klinisch significante gastro-intestinale bijwerkingen (o.a. buikpijn, dyspepsie, misselijkheid en diarree) tegen 52 patiënten (4,2%) in de diclofenac-groep. Rekening houdend met een voorgeschiedenis van zweren in de twaalfvingerige darm was de hazard ratio voor de incidentie van klinisch significante gastro-intestinale bijwerkingen hoger voor diclofenac (HR=6,27) dan voor celecoxib. Bloedarmoede werd waargenomen bij 23 patiënten in de celecoxib groep (1,9%) en bij 76 patiënten in de diclofenac groep (6,4%). Het relatieve risico op bloedarmoede was 3,22 (95% CI 2,04-5,07) voor diclofenac/omeprazol ten opzichte van celecoxib. Ernstige bijwerkingen kwamen voor bij 65 patiënten met celecoxib (5,4%) en bij 66 patiënten met diclofenac/omeprazol (5,4%).(10)

In een dubbelblinde dubbel-dummy RTC werd onderzocht of oudere artrose patiënten met cardiovasculaire problematiek na een eerder doorgemaakte maagdarmbloeding ten gevolge van NSAID-gebruik veilig behandeld konden worden met een COX2-remmer of een NSAID in combinatie met een protonpompremmer. Gedurende 18 maanden werden oudere patiënten behandeld met 100 mg celecoxib 2x daags plus 20 mg esomeprazol 1x daags (n=256; gemiddelde leeftijd 72,4±10,6 jaar; 46% vrouw) of 500 mg naproxen 2x daags plus 20 mg esomeprazol 1x daags (n=256; gemiddelde leeftijd 73±10 jaar; 46% vrouw). Alle patiënten kregen tevens 80 mg aspirine per dag. Gedurende 18 maanden was het percentage terugkerende gastro-intestinale bloedingen voor celecoxib 5,6% (95% CI 3,3-9,2) en voor naproxen 12,3% (95% CI 8,8-17,1) (p=0,008; HR 0,44; 95% CI 0,23-0,82; p=0,010). Het percentage dat stopte met de studie was 8% voor celecoxib en 7% voor naproxen. De auteurs concludeerden dat bij een gecombineerd cardiovasculair en gastro-intestinaal risico de voorkeur uitgaat naar celecoxib plus een protonpompremmer dan naar naproxen met een protonpompremmer.(15)

Conclusie gastro-intestinale bijwerkingen

De kans op een GI-bijwerking is verhoogd bij ouderen; in vergelijking met andere NSAIDs lijkt celecoxib echter minder kans te geven op een gastro-intestinale bloeding in vergelijking met diclofenac (10), etoricoxib (12), meloxicam (13), naproxen (7,11) en rofecoxib (11).

Cardio- en cerebrovasculaire bijwerkingen

In een database cohortstudie werd onderzocht of het gebruik van NSAIDs en COXIBs gerelateerd was aan een verhoogd cardiovasculair risico. Voor celecoxib (n=26.366; gemiddelde leeftijd 80±7 jaar; 85% vrouw) was de kans op ziekenhuisopname met een myocardinfarct of een beroerte niet verhoogd (RR 0,99; 95% CI 0,87-1,13 en RR 1,00; 95% CI 0,92-1,09). In vergelijking met de andere onderzochte medicijnen (naast celecoxib oa ibuprofen en naproxen) was het risico voor diclofenac het hoogste.(16)

In een vervolgstudie van dezelfde groep werd het risico van verschillende NSAIDs en COX2 remmers of cardiovasculaire bijwerkingen (myocardinfarct, beroerte, congestief hartfalen, en cardiovasculaire dood) bestudeerd.

Voor celecoxib werden 40.865 nieuwe gebruikers geïdentificeerd (gemiddelde leeftijd 80±7 jaar; 86% vrouw). De controlegroep bestond uit 46.558 personen met een gemiddelde leeftijd van 80±7 jaar, 86% vrouw. Voor celecoxib was de kans op een cardiovasculaire bijwerking licht verlaagd ten opzichte van de controle (AHR 0,89; 95% CI 0,83-0,94). Van de andere onderzochte middelen (rofecoxib, valdecoxib, diclofenac, ibuprofen en naproxen) was alleen het risico voor rofecoxib verhoogd (AHR 1,22; 95% CI 1,14-1,3).(17)

Boven de 80 jaar gaf celecoxib geen verhoogde kans op cardiovasculaire bijwerkingen in vergelijking met niet-gebruikers van NSAIDs. Indien er een eerder doorgemaakt myocardinfarct bestond, dan lijkt celecoxib de kans op een cardiovasculaire bijwerking te beperken ten opzichte van niet-NSAID-gebruikers. Ook is de kans op hoge bloeddruk verlaagd bij celecoxib.(17)

In een dubbel-blinde, multicenter, parallel-groep RCT werd gedurende 1 jaar de bijwerkingen van 200 mg celecoxib 1x daags (n=473) vergeleken met diclofenac 50 mg 2x daags (n=462) bij patiënten met artritis (gemiddelde leeftijd 71 ±7 jaar; 68% vrouw).

Het percentage cardiovasculaire bijwerkingen was 4,8% in de celecoxib-groep, waarvan 0,2% volgens de auteurs was gerelateerd aan de medicatie. Voor diclofenac was dit 6,2%, waarvan 1,4% gerelateerd aan de medicatie.(9)

Het mogelijke verband tussen het gebruik van NSAIDs en het risico op een beroerte werd onderzocht in een bevolkingsonderzoek bij 7.636 personen. Aan het begin van de studie was de gemiddelde leeftijd $70 \pm 9,6$ jaar; 61% was vrouw, 61% was roker of had ooit gerookt, 10% had diabetes. Voor gebruikers van niet-selectieve NSAIDs was het risico op een beroerte verhoogd (HR 1,72; 95% CI 1,22-5,95) en ook voor gebruikers van COX2 selectieve NSAIDs (HR 2,75; 95% CI 1,28-5,95), maar het risico was niet verhoogd voor gebruikers van COX1-selectieve NSAIDs (HR 1,1; 95% CI 0,41-2,97). De kans op een herseninfarct was 1,68 (1,05-2,69) voor niet-selectieve NSAIDs en voor COX2-selectieve NSAIDs 4,54 (2,06-9,98). Gebruik van naproxen (HR, 2.63; 95% CI, 1.47-4.72) en rofecoxib (HR, 3.38; 95% CI, 1.48-7.74) was geassocieerd met een verhoogd risico op een beroerte. Voor ibuprofen (1.47 [0.73-3.00]), diclofenac (HR 1,6; 95% CI 1,0-2,57), en celecoxib (3.79 [0.52-27.6]) was er een verhoogd risico (>1), maar dit was niet significant.(18)

In een RCT werden 444 patiënten (gemiddelde leeftijd 62 ± 10 jaar; 54% vrouw) met artrose (92%) of RA (8%) met een verhoogde kans op coronaire hartziekte behandeld met 100-200 mg celecoxib 2x daags, 600-800 mg ibuprofen 3x daags of 375-500 mg naproxen 2x daags. Het percentage patiënten met een normale baseline bloeddruk die hoge bloeddruk ontwikkelden (SBP ≥ 130 en/of DBP ≥ 80 mm Hg) was 10% voor celecoxib, 23% voor ibuprofen en 19% voor naproxen.(19)

Een post hoc analyse werd uitgevoerd van een RCT waarin 24.081 patiënten (gemiddelde leeftijd 63 jaar; 64% vrouw) met artrose (90%) of reumatoïde artritis en een verhoogd cardiovasculair risico (23% had eerder een CV gebeurtenis), behandeld werden met 100-200 mg celecoxib 2x daags (n=8.072), 600-800 mg ibuprofen 3x daags (n=8.040) of 375-500 mg naproxen 2x daags (n=7.969). Alle patiënten kregen ook een protonpompremmer. Ernstige CV bijwerkingen kwamen voor bij 3,1% van de celecoxib-gebruikers, 3,6% voor ibuprofen en 3,2% voor naproxen. Voor patiënten ≥ 65 jaar was het relatieve risico op een ernstige bijwerking voor celecoxib lager dan voor ibuprofen (RR 0,67; 95% CI 0,55-0,81).(20)

Uit een cohort analyse van dezelfde studie bleek dat het gebruik van aspirine in combinatie met NSAIDs (ibuprofen, naproxen of celecoxib) en esomeprazol eenzelfde risico gaf op cardiovasculaire events, gastro-intestinale bijwerkingen en nierschade. Van de aspirine gebruikers was 41% ouder dan 65 jaar en in de controlegroep was dit 29%. Gebruik van aspirine was gecorreleerd met 4,1% ernstige cardiovasculaire bijwerkingen en 1,5% ernstige gastro-intestinale bijwerkingen en 0,6% ernstige nierfunctie gerelateerde bijwerkingen. Zonder aspirine was dit respectievelijk 2,8%, 0,8 en 1,2%. De verschillen waren niet significant.(21)

Door middel van een nested case cohortstudie, werd het relatieve aanvullende risico bepaald van verschillende factoren die naast NSAID-gebruik bijdragen aan het optreden van ziekenhuisopnamen met een acuut myocardinfarct; hieronder waren hoge bloeddruk, bestaande coronaire hartziekte, een eerder doorgemaakt myocardinfarct of het gelijktijdig gebruik van lage dosis aspirine. Het cohort bestond uit 233.816 ouderen

(gemiddelde leeftijd 78,6 jaar; 49% vrouw), inclusief 21.256 gevallen van ziekenhuisopname met een acuut myocardinfarct.

In combinatie met een eerder doorgemaakt myocardinfarct bleek dat celecoxib (geregistreerd gebruik tot 7 dagen voorafgaand aan het incident) een aanvullend risico geeft op een ziekenhuisopname met een myocardinfarct dat groter is dan de optelling van beide risico's alleen. Dit wordt een super-additief effect of interactie genoemd, RERI 0,30 (95% CI -0,03-0,62). Voor een coronaire hartziekte, anders dan een myocardinfarct, bleek dat het opgetelde risico van celecoxib-gebruik sub-additief is, dus lager dan de opgetelde risico's afzonderlijk, RERI -0,26 (95% CI -0,50, -0,02). Als alleen naar gebruik van celecoxib op de datum van ziekenhuisopname wordt gekeken is het effect duidelijker zichtbaar: in combinatie met een eerder doorgemaakt myocardinfarct: RERI 0,55 (95% CI 0,09-1,01), in combinatie met een bestaande coronaire hartaandoening: RERI -0,20 (95% CI -0,48, -0,08). Voor rofecoxib geldt dat een eerder doorgemaakt myocardinfarct een super additief risico geeft op een ziekenhuisopname met een acuut myocardinfarct RERI 0,68 (95% CI 0,04-1,31). Voor naproxen is alleen gekeken naar het aanvullende risico van hoge bloeddruk, hier is een sub-additief effect RERI -0,49 (95% CI -0,97, -0,02).(22)

Het cardiovasculaire risico van verschillende NSAID's, waaronder celecoxib, werd onderzocht bij ouderen in 5 verschillende Europese landen in een nested case-control studie. Een selectie werd gemaakt van nieuwe gebruikers van NSAID's (14 dagen; n=7.680.181). Hierbinnen werd een selectie gemaakt van ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen (cases, n=92.163; gemiddelde leeftijd 77±11 jaar; 55% vrouw) en deze werden vergeleken met vergelijkbare controles qua sexe en leeftijd (n=8.246.403; gemiddelde leeftijd 76±10 jaar; 55% vrouw). Vergeleken met de controles hadden de cases vaker co-morbiditeit (vnl. hartziekten, resp. 9,1% en 2,5%) en kregen vaker co-medicatie (anti-coagulantia, hartglycosiden, nitraten en CYP450-2C9 remmers).

Het risico van ziekenhuisopname ten gevolge van 1^e hartfalen of herhaald hartfalen bij NSAID gebruik ten opzichte van enig NSAID gebruik in het verleden was: indometacine (1^e hartfalen OR 1,52; 1,31-1,77; herhaald hartfalen: 1,58; 0,55-4,51); piroxicam (OR 1,31; 1,21-1,41 respectievelijk: 1,90; 1,01-3,59; diclofenac (OR 1,21; 1,16-1,26; respectievelijk; 1,14; 0,91-1,42), naproxen (OR 1,19; 1,08-1,31; respectievelijk: 0,87; 0,32-2,38), nabumeton (OR 1,07; 0,81-1,43; respectievelijk: 11,14 (0,67-184,24); meloxicam (OR 0,99; 0,91-1,09; respectievelijk: 0,95; 0,43-2,07) en celecoxib (OR 0,95; 0,89-1,02; respectievelijk: 1,05; 0,53-2,06).

Piroxicam had het hoogste risico op ziekenhuisopname ten gevolge van herhaald hartfalen en ook een verhoogd risico op ziekenhuisopname ten gevolge van 1^e hartfalen. Celecoxib gaf het laagste risico.(23)

Samenvatting cardiovasculair risico:

In geval van een eerder doorgemaakt myocardinfarct geeft celecoxib een verhoogd risico op het opnieuw optreden van een nieuw myocard infarct.(22) In vergelijking met andere NSAID's heeft celecoxib een verminderd risico op cardio- en cerebrovasculaire bijwerkingen bij ouderen (>65 jaar).(17,23) Het risico op een beroerte was verhoogd bij gebruik van niet-selectieve NSAIDs en COX2 selectieve NSAID's, maar niet voor COX1 selectieve NSAID's.(18) Voor diclofenac was de incidentie van een CV-gerelateerde bijwerking groter dan voor celecoxib.(9)

Verhoogde bloeddruk kan voorkomen, maar de incidentie is lager in vergelijking met ibuprofen en naproxen.(19) Voor celecoxib was het relatieve risico op ernstige CV-

bijwerkingen lager dan voor ibuprofen (RR 0,67; 95% CI 0,55-0,81).(20) Lage dosis aspirine geeft geen significante verhoging van cardiovasculaire bijwerkingen, gastro-intestinale bijwerkingen of nierfunctieschade. (21)

Nierfunctie

Gegevens uit het bijwerkingenregister van de FDA zijn geanalyseerd om te onderzoeken of het gebruik van celecoxib is geassocieerd met nierproblemen. Er werd gezocht naar gevallen van nierfalen in combinatie met gebruik van celecoxib. Er werden 122 gevallen van nierfalen geïdentificeerd (gemiddelde leeftijd 70 jaar; range 14-101 jaar; 62% vrouw). Een aanvullende literatuurstudie in Medline leverde 19 gevallen van nierfalen op. Ook waren er nog 50 meldingen van nierfalen bij bijwerkingen-meldingscentra in de UK, Canada en Australië. Geconcludeerd wordt dat het gebruik van celecoxib geassocieerd is met nierschade. Het meeste risico lopen patiënten die al last hebben van hun nieren, hartfalen, leverproblemen, gebruik van diuretica en/of ACE remmers en ouderen.(24)

Het effect van 2x daags 400 mg celecoxib op de nierfunctie werd gedurende 6 maanden bestudeerd oudere mannen met hormoonresistente prostaatkanker (n=44; gemiddelde leeftijd 75 jaar). 15% van de patiënten ontwikkelden milde reversibele acute nierschade in vergelijking met 9% voor de behandeling en 13% na de behandeling. Alle nierproblemen gingen gepaard met renale hypoperfusie en werden niet alleen gerelateerd aan celecoxib alleen.(25)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Oudere patiënten zijn gevoeliger voor gastro-intestinale bijwerkingen, zoals ulcera, bloedingen en dyspepsie. Het risico hierop is vergroot bij ouderen, echter in vergelijking met andere NSAIDs is het risico hierop met celecoxib minder groot.

Ouderen met of zonder onderliggende nierklachten lopen een hoger risico op nierfalen.(24)

Verminderde eetlust, anemie en acuut nierfalen komt bij ouderen (>65 jaar) relatief vaker voor dan bij andere leeftijdscategorieën.(bron: Vigilyze database)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: soms (0,1-1%): obstipatie, wazig zien; zelden (0,01-0,1%): verwardheid.

Delier: zelden (0,01-0,1%): hallucinaties, verwardheid.

Duizeligheid: vaak (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie: soms (0,1-1%): spierspasmen, beenkrampen; zelden (0,01-0,1%): hyponatriëmie, ataxie.

Spierkracht werd onderzocht in gehospitaliseerde ouderen (n=43; gemiddelde leeftijd 84 ±6 jaar; 72% vrouw) met een acute ontsteking door een infectie (C-reactief Proteïne (CRP) niveau ≥10 mg/L). Patiënten werden gedurende 14 dagen behandeld met 200 mg celecoxib (n=14), 1g paracetamol 3x daags (n=14) of geen aanvullende studiemedicatie.

Op dag 1, 7 en 14 werden de weerstand tegen spierversmoedigheid, gripkracht en mobiliteit gemeten. De weerstand tegen spierversmoedigheid was de tijd die nodig was om de maximale gripkracht 50% af te laten nemen. De gripkracht werd gemeten met een vigorimeter en uitgedrukt in kilo Pascals.

De weerstand tegen spierversmoedigheid was significant anders in de verschillende groepen ($p=0,021$ in de Kruskal-Wallis chi-square test). De verbetering was significant groter voor celecoxib (63% verbetering tov baseline; $p<0,05$) in vergelijking met paracetamol en controle. Er waren geen significante verschillen in gripkracht en mobiliteit.(26)

Sedatieve effecten: soms (0,1-1%): vermoeidheid, somnolentie.

Orthostatische effecten: zeer vaak (> 10%): hypertensie.

Invloed op voedselinname: vaak (1-10%): maag-darmklachten als buikpijn, misselijkheid, braken, dyspepsie, dysfagie; soms (0,1-1%): oprispingen, gastritis, stomatitis, (verergering van) gastro-intestinale ontsteking; zelden (0,1-0,01%): oesofagitis, smaakverandering.

Hemostase: zelden (0,01-0,1%): trombocytopenie, pulmonale embolie.

Cardiovasculaire bijwerkingen: vaak (1-10%): myocardinfarct; soms (0,1-1%) hartfalen, pijn op de borst, palpitations, tachycardie, herseninfarct; zelden (0,01-0,1%): aritmie; zeer zelden (< 0,01%): vasculitis.

Cognitie: nee.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Toename kans op bloedingen en gastro-intestinale complicaties

Bij gelijktijdig gebruik met vitamine K-antagonisten kan de protrombinetijd verlengd zijn; aangezien ernstige -soms fatale- bloedingen zijn opgetreden (m.n. bij ouderen) dient de protrombinetijd (INR) te worden gecontroleerd, in het bijzonder gedurende de eerste dagen of na wijziging van de dosering celecoxib. Ook bij combinatie met nieuwe anticoagulantia is voorzichtigheid geboden.

Het risico op gastro-intestinale complicaties, zoals ulcera, is vergroot bij gelijktijdig gebruik met acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses voor cardiovasculaire profylaxe), met glucocorticosteroiden, of met alcohol.

Toename effect van celecoxib

Celecoxib wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP2C9; bij gelijktijdig gebruik met krachtige CYP2C9-remmers, zoals fluconazol, kan de plasmaspiegel van celecoxib aanzienlijk toenemen en moet de helft van de aanbevolen dosering celecoxib worden toegepast.

Afname effect van celecoxib

Het gelijktijdig gebruiken van CYP2C9-inductoren als rifampicine, carbamazepine en barbituraten kan de plasmaspiegel van celecoxib verlagen.

Afname effect door celecoxib

NSAID's kunnen het effect van bloeddrukverlagende middelen verminderen.

Toename effect door celecoxib

Celecoxib kan de plasmaspiegel van lithium verhogen.

Celecoxib remt CYP2D6, daardoor kunnen de plasmaconcentraties van bv. dextromethorfan en metoprolol stijgen.

Andere interacties

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. ouderen, gedehydrateerde patiënten of patiënten die diuretica gebruiken) neemt het risico op -meestal reversibele- nierinsufficiëntie toe bij gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer of type 1-angiotensine II-antagonist (AT1-antagonist).

Bij gelijktijdig gebruik met ciclosporine of tacrolimus de nierfunctie controleren.

Het interactiepotentieel is groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Celecoxib is gecontra-indiceerd bij:

- actief ulcus pepticum of gastro-intestinale bloeding;
- optreden van astma-aanval, urticaria, angio-oedeem, neuspoliepen of rinitis na gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's;
- inflammatoire darmaandoeningen;
- ernstig gestoorde leverfunctie (serumalbumine < 25 g/l of Child-Pughscore \geq 10);
- ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min);
- congestief hartfalen (NYHA-klasse II-IV). Aangetoonde ischemische hartziekte, perifere arterieel en/of cerebrovasculair lijden;
- overgevoeligheid voor sulfonamiden.

Farmacokinetiek

In het therapeutische doseringsbereik (200-400 mg per dag) is celecoxib een oraal actieve cyclo-oxygenase-2-(COX-2)-selectieve remmer. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 8-12 uur. Bij vrouwelijke patiënten \geq 65 jaar is de plasmaconcentratie van celecoxib met ongeveer 100% verhoogd.(1)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Geen studies gevonden.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

De invloed van leeftijd op de farmacokinetiek van 200 mg celecoxib 2x daags werd na 15 dagen onderzocht bij 12 volwassenen (gemiddelde leeftijd 32 ± 5 jaar; 50% vrouw) en 12 ouderen (gemiddelde leeftijd 68 ± 2 jaar; 25% vrouw). De AUC en de eliminatiehalfwaardetijd waren vrijwel identiek bij volwassenen en ouderen: AUC resp. $5,8 \pm 1,7$ vs $5,6 \pm 2,3$ mg h/L en $T_{1/2}$ resp. $11,8 \pm 8,7$ en $11,2 \pm 2,9$ uur.(27)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?
Nee.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?
Nee.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?
Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Ouderen, met name degenen die minder dan 50 kg wegen: indien u ouder bent dan 65 jaar en met name indien u minder dan 50 kg weegt, zal uw arts u mogelijk nauwgezet willen controleren.

U mag niet meer dan 400 mg per dag innemen.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [celecoxib](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [celecoxib](#).
3. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0110.pdf>
4. Ephorrapport [NSAIDs](#).
5. [Practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people](#).
6. [STOP criteria](#).
7. Lisse J, Espinoza L, Zhao SZ, Dedhiya SD, Osterhaus JT. Functional status and health-related quality of life of elderly osteoarthritic patients treated with celecoxib. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56:M167-M175.
8. Bingham CO, Sebba AI, Rubin BR, Ruoff GE, Kremer J, Bird S, Smugar SS, Fitzgerald BJ, O'Brien K en Tershakovec AM. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies. Rheumatology 2007;46: 496-507.
9. Dahlberg LE, Holme I, Høye K et al. A randomized, multicentre, double-blind, parallel-group study to assess the adverse event-related discontinuation rate with celecoxib and diclofenac in elderly patients with osteoarthritis. Scand J Rheumatol. 2009 Mar-Apr;38(2):133-43.
10. Kellner HL, Li C, Essex MN. Efficacy and safety of celecoxib versus diclofenac and omeprazole in elderly arthritis patients: a subgroup analysis of the CONDOR trial. Curr Med Res Opin. 2012 Sep;28(9):1537-45.
11. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, Austin PC en Laupacis A. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ 2002;325:1-6.
12. Turajane T, Wongbunnak R, Patcharatrakul T et al. Gastrointestinal and cardiovascular risk of non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors in elderly patients with knee osteoarthritis. J Med Assoc Thai. 2009 Dec;92 Suppl 6:S19-26.
13. Layton D, Hughes K, Harris S et al. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam

- in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Nov;42(11):1332-41.
14. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2011 Jul;27(7):1359-66.
 15. 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(10087): 2375-2382.
 16. Solomon DH, Avorn J, Stürmer T, Glynn RJ, Mogun H en Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. High risk subgroups and time course of risk. *Arthritis & Rheumatism* 2006 May; 54 (5):1378-1389.
 17. Solomon DH, Glynn RJ, Rothman KJ et al. Subgroup analyses to determine cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs and coxibs in specific patient groups. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug 15;59(8):1097-104.
 18. Haag MD, Bos MJ, Hofman A et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Int Med*. 2008 Jun;168(11):1219-24.
 19. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, Flammer AJ, Yeomans ND, Libby P, Lüscher TF, Solomon DH, Husni EH, Graham DY, Davey DA, Wisniewski LM, Menon V, Fayyad R, Beckerman B, Iorga D, Lincoff AM and Nissen SE. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM(Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement. *European Heart Journal* 2017; 38: 3282–3292.
 20. Solomon DH, Husni ME, Libby PA, Yeomans ND, Lincoff AM, Lüscher TF, Menon V, Brennan DM, Wisniewski LM, Nissen SE, Borer JS. The Risk of Major NSAID Toxicity with Celecoxib, Ibuprofen, or Naproxen: A Secondary Analysis of the PRECISION Trial *The American Journal of Medicine* 2017; 130: 1415–1422.
 21. Solomon DH, Libby P, Yeomans NY, Wang Q, Wolski KE, Nissen SE and Husni ME. The potential benefits of aspirin for primary cardiovascular prevention in rheumatoid arthritis: a secondary analysis of the PRECISION Trial. *Rheumatology* 2018;57: 1364-1369.
 22. Bally M, Nadeau L en Brophy JM. Studying additive interaction in a healthcare database: Case study of NSAIDs, cardiovascular profiles, and acute myocardial infarction. 2018; *PLoS ONE* 13(8): 1-15.
 23. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016; 354: 14857-14868.
 24. Ahmed SR, Kortepeter C, Brinker A, Chen M en Beitz J. Renal failure associated with the use of celecoxib and rofecoxib. *Drug Safety* 2002; 25(7): 537-544.
 25. Benson P, Yudd M, Sims D, Chang V, Srinivas S en Kasimis B. Renal effects of high-dose celecoxib in elderly men with stage D2 prostate carcinoma. *Clin Nephrol*. 2012 78(5):376-81.
 26. Mets T, Bautmans I, Njemini T, Lambert M, en Demanet C. The Influence of Celecoxib on Muscle Fatigue Resistance and Mobility in Elderly Patients with Inflammation. *The Am. J. of Ger. Pharmacol*. 2004; 2(4): 230-238.
 27. Brenner SS, Herrlinger CH, Dilger K, Mürdter TE, Hofman U, Marx C and Klotz U. Influence of Age and Cytochrome P450 2C9 Genotype on the Steady-State

Disposition of Diclofenac and Celecoxib. Clin. Pharmacokinet. 2003; 42(3): 283-292.