

GIMBE[®]
Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
Evidence-Based Medicine Italian Group

Workshop
Evidence-based Medicine
Le opportunità di un linguaggio comune
Como, 9-11 maggio 2003

Sezione di Como

Workshop Clinici Interattivi (3)
FANS più gastroprotezione versus coxib.
Ai posteri (?) l'ardua sentenza!

Marco Fini

Discussant: Matteo Longhi, Omero Triossi

Copyright © - GIMBE[®]

Scenario Clinico (1)


- La signora Luisa è una casalinga di 79 anni, senza precedenti patologici di rilievo. Non assume alcun farmaco.
- Nel luglio u.s. vengo chiamato a domicilio per la comparsa di severo dolore toracico posteriore che si esacerba alla respirazione profonda. Non febbre, né altra sintomatologia.
- Obiettivamente, dolorabilità alla digito-pressione sul rachide dorso-lombare
- Prescrivo paracetamolo (500 mg) + codeina x 3/die
- Rx Torace: note di BPCO, non addensamenti, né versamenti pleurici, modesto ingrandimento dell'aia cardiaca. Aortosclerosi.

Copyright © - GIMBE[®]

Scenario Clinico (2)

- Dopo una settimana rivedo la paziente con lieve attenuazione della sintomatologia, localizzatasi intanto a livello lombare senza, peraltro, disturbi o dolori agli arti inferiori.
- Rx in toto della colonna vertebrale: unco-spondiloartrosi diffusa con riduzione di tutti gli spazi intervertebrali, in particolare in L5-S1. Area di rarefazione ossea a carico di L4 alla limitante superiore, spondilodiscite? Altro? Utile RMN.
- Richiedo RMN lombare e densitometria ossea sui distretti lombare e femorale.

Copyright © - GIMBE[®]



CLINICAL QUESTIONS

?

Copyright © - GIMBE[®]

3. FANS più gastroprotezione versus coxib. Ai posteri (?) l'ardua sentenza!

A. La signora Luisa è una una paziente a rischio di lesioni gastrointestinali severe (emorragia, perforazione) da FANS?

1. Sì
2. No

Copyright © - GIMBE[®]

National Institute for Clinical Excellence

Guidance on the use of Cox II selective inhibitors for osteoarthritis and rheumatoid arthritis

Technology Appraisal Guidance - No 27. NICE, July 2001.

Copyright © - GIMBE[®]

3. Patients at 'high risk' of developing serious gastrointestinal adverse events include:
- previous clinical history of gastroduodenal ulcer, gastrointestinal bleeding or gastroduodenal perforation.
 - 65 years of age and over
 - concomitant medications known to increase the likelihood of upper gastrointestinal adverse events (steroids, anticoagulants, ASA)
 - serious co-morbidity
 - prolonged use of maximum recommended doses of NSAIDs

*Technology Appraisal Guidance
No 27. NICE, July 2001.*

Copyright © - GIMBE®

Nota 1

Classe A limitatamente alla seguente indicazione:

Prevenzione delle emorragie del tratto gastrointestinale superiore nei soggetti a rischio in trattamento cronico con FANS non selettivi.

Si considerano soggetti a rischio:

- gli ultrasessantacinquenni;
- i pazienti con storia documentata di ulcera peptica, non guarita con terapia eradicante, o con storia di pregresse emorragie digestive;
- i pazienti in concomitante terapia con anticoagulanti o con cortisonici.

Copyright © - GIMBE®

3. FANS più gastroprotezione versus coxib. Ai posteri (?) l'ardua sentenza!

B. Cosa avresti prescritto alla signora Luisa, considerato il rischio di lesioni gastrointestinali

1. Un FANS tradizionale
2. Un FANS tradizionale + un gastroprotettore
3. Un inibitore delle Cox-II
4. Un inibitore delle Cox-II + un gastroprotettore

Copyright © - GIMBE®

Scenario Clinico (2)

• Dopo una settimana rivedo la paziente con lieve attenuazione della sintomatologia, localizzatasi intanto a livello lombare senza, peraltro, disturbi o dolori agli arti inferiori.

• Rx in toto della colonna vertebrale: unco-spondiloartrosi diffusa con riduzione di tutti gli spazi intervertebrali, in particolare in L5-S1. Area di rarefazione ossea a carico di L4 alla limitante superiore, spondilodiscite? Altro? Utile RMN.

• Richiedo RMN lombare e densitometria ossea sui distretti lombare e femorale.

• Persistendo la sintomatologia dolorosa prescrivo rofecoxib 25 mg al giorno.

Copyright © - GIMBE®

Rostom A, Wells G, Tugwell P, et al

Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers

*In: The Cochrane Library, 2, 2003
Oxford: Update Software.*

Copyright © - GIMBE®

Misoprostolo

• Riduce significativamente il rischio di ulcere endoscopiche: il dosaggio di 800 microgr/die è superiore a quello di 400 microgr/die per la prevenzione dell'ulcera gastrica, mentre non esiste relazione dose-risposta per la prevenzione dell'ulcera duodenale.

• Provoca diarrea a qualunque dosaggio, ma in misura significativamente maggiore a 800 microgr/die rispetto a 400 microgr/die

Copyright © - GIMBE®

Conclusioni

- Misoprostol, PPIs, and double dose H2RAs are effective at preventing chronic NSAID related endoscopic gastric and duodenal ulcers.
- Lower doses of misoprostol are less effective and are still associated with diarrhea.
- Only misoprostol 800ug/day has been directly shown to reduce the risk of ulcer complications such as perforation hemorrhage or obstruction.

Copyright © - GIMBE®

H2-antagonisti

- A dosi standard sono efficaci nella riduzione dell'ulcera duodenale, ma non di quella gastrica
- Raddoppiando il dosaggio (ad esempio, ranitidina 600 mg o equivalenti), riescono a prevenire anche l'ulcera gastrica.

Inibitori della pompa protonica

- Riducono il rischio sia di ulcera gastrica che duodenale
- Sono meglio tollerati del misoprostolo

Copyright © - GIMBE®

Peter C Gøtzsche

Non-steroidal anti-inflammatory drugs

*In: Clinical Evidence, April 2003
BMJ Publishing Group*

Copyright © - GIMBE®

1. Utile

- Misoprostol in people at high risk who cannot avoid NSAIDs

2. Probabilmente utile

- Omeprazole (v H2 blockers) in people at high risk who cannot avoid NSAIDs
- H2 blockers in people at high risk who cannot avoid NSAIDs

Copyright © - GIMBE®

Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al.

Prevention in Long-term Users of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs

Results of a Double-blind, Randomized, Multicenter, Active-and Placebo-Controlled Study of Misoprostol vs Lansoprazole.

Arch Intern Med 2002;162:169-175

Copyright © - GIMBE®

CONCLUSIONS

- Proton pump inhibitors such as lansoprazole are superior to placebo for the prevention of NSAID-induced gastric ulcers but not superior to misoprostol, 800 µg/d.
- When the poor compliance and potential adverse effects associated with misoprostol are considered, proton pump inhibitors and full-dose misoprostol are clinically equivalent.

Graham DJ, et al. Arch Intern Med 2002

Copyright © - GIMBE®

Inibitori delle Cox-II

- Promettente efficacia clinica - sovrapponibile a quella dei FANS tradizionali - e profilo di gastrolesività inferiore
- I trials randomizzati controllati (RCTs) iniziali hanno confrontato questi farmaci con FANS ad elevato profilo di tossicità gastrointestinale e/o hanno valutato solo end-point surrogati (riduzione di ulcere endoscopiche).
- Successivamente due grandi RCTs (CLASS e VIGOR) hanno valutato end-point significativi (ulcere sintomatiche, stenosi e sanguinamenti):

Copyright © - GIMBE®

Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD.

Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Systematic review of randomised controlled trials.

BMJ 2002;325:619

Copyright © - GIMBE®

What this study adds

- Systematic review of randomised trials shows that celecoxib is as effective as other NSAIDs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis
- Celecoxib has significantly improved gastrointestinal safety and tolerability compared with standard NSAIDs
- An improvement in gastrointestinal safety was still evident in patients who were also taking aspirin

Deeks JJ, et al. BMJ 2002

Copyright © - GIMBE®

Lettere all'editore

- Problems compromise review's validity
- Celecoxib's relative gastrointestinal safety is overstated
- Celecoxib safer? Still not proven!
- Review is more favorable than data
- Celebrex's relative GI safety is overstated?

Deeks JJ, et al. BMJ 2002

Copyright © - GIMBE®

Garner S, Fidan D, Frankish R, et al.

Celecoxib for rheumatoid arthritis

*The Cochrane Library, Issue 2, 2003.
Oxford: Update Software*

Copyright © - GIMBE®

MAIN RESULTS

- Five RCTs were included (4465 participants); three of the studies also enrolled individuals with OA.
- The comparators were placebo, naproxen, diclofenac and ibuprofen.
- The evidence reviewed suggests that celecoxib controls the symptoms of RA to a similar degree to that of the active comparators examined (naproxen, diclofenac and ibuprofen).
- The six month data reviewed support a reduced rate of UGI complications with celecoxib but there is also evidence to suggest that these benefits may not be evident in the long-term and that celecoxib offers no additional benefit in patients who are also receiving cardio-prophylactic low dose aspirin.

Garner S, et al. Cochrane Library 2003

Copyright © - GIMBE®

CONCLUSIONS

- For an individual with RA the potential benefits of celecoxib need to be balanced against the uncertainty that the short-term reduced incidence of upper GI complications are maintained in the long-term and its increased cost in comparison to traditional NSAIDs.

Copyright © - GIMBE®

Garner S, et al. Cochrane Library 2003

Garner S, Fidan D, Frankish R, et al.

Rofecoxib for rheumatoid arthritis

The Cochrane Library, Issue 2, 2003.
Oxford: Update Software

Copyright © - GIMBE®

MAIN RESULTS

- Two randomised controlled trials evaluating rofecoxib for the treatment of RA: one compared rofecoxib to placebo and was designed to assess the safety and efficacy of several doses of rofecoxib. The second trial compared rofecoxib to naproxen and was primarily designed to assess the safety of rofecoxib
- In the comparative trial, rofecoxib at a dosage of 50 mg/day demonstrated similar efficacy to naproxen at a dosage of 500 mg twice daily. However, the combined rate of clinically significant complicated gastro-intestinal events (GI) (perforations, ulcers, bleeds, or obstructions) was lower with rofecoxib than with naproxen due to a reduction in the number of ulcers and bleeds.

Copyright © - GIMBE®

Garner S, et al. Cochrane Library 2003

MAIN RESULTS (2)

- Compared to patients taking naproxen, patients taking rofecoxib had:
 - a greater risk of having any cardiovascular event (45/4047 = 1.1% vs 19/4029 =0.47%)
 - a greater risk of having a non-fatal myocardial infarction (18/4047 =0.44% and 4/4029 =0.1%)

Copyright © - GIMBE®

Garner S, et al. Cochrane Library 2003

CONCLUSIONS

- In patients with RA, rofecoxib demonstrates a greater degree of efficacy than placebo, while having a comparable safety profile.
- Rofecoxib demonstrates a similar degree of efficacy as naproxen, but with a significantly lower rate of ulceration and gastrointestinal bleeding.
- Rofecoxib was associated with a greater risk for MI, but the exact significance and pathophysiology of this possible relationship is unclear.

Copyright © - GIMBE®

Garner S, et al. Cochrane Library 2003

National Institute for Clinical Excellence

Guidance on the use of Cox II selective inhibitors for osteoarthritis and rheumatoid arthritis

Technology Appraisal Guidance - No 27. NICE, July 2001

Copyright © - GIMBE®

1. Cox II selective inhibitors are not recommended for routine use in patients with rheumatoid arthritis (RA) or osteoarthritis (OA).
2. They should be used, in preference to standard NSAIDs, when clearly indicated as part of the management of RA or OA only in patients who may be at 'high risk' of developing serious gastrointestinal adverse effects.

*Technology Appraisal Guidance
No 27. NICE, July 2001.*

Copyright © - GIMBE®

3. Patients at 'high risk' of developing serious gastrointestinal adverse events include:
 - previous clinical history of gastroduodenal ulcer, gastrointestinal bleeding or gastroduodenal perforation.
 - 65 years of age and over
 - concomitant medications known to increase the likelihood of upper gastrointestinal adverse events
 - serious co-morbidity
 - prolonged use of maximum recommended doses of NSAIDs
4. There is no evidence to justify the simultaneous prescription of gastroprotective agents with Cox II selective inhibitors as a means of further reducing potential gastrointestinal adverse events.

*Technology Appraisal Guidance
No 27. NICE, July 2001.*

Copyright © - GIMBE®

5. In all patients with cardiovascular disease, there remains uncertainty over the use of Cox II selective inhibitors and they should not therefore be prescribed routinely in preference to standard NSAIDs where these are indicated in this group of patients.
6. In patients who are taking low dose aspirin, the benefit of using Cox II selective agents (to decrease gastrointestinal toxicity) is reduced. Prescribing Cox II selective agents preferentially over standard NSAIDs in this situation is therefore not justified on current evidence.

*Technology Appraisal Guidance
No 27. NICE, July 2001.*

Copyright © - GIMBE®

The Australian COX-2-Specific Inhibitor Prescribing Group

Considerations for the safe prescribing and use of COX-2-specific inhibitors

April, 2002

Copyright © - GIMBE®

- CSIs are equivalent to NSAIDs as anti-inflammatory agents: they modify symptoms, but do not alter the course of musculoskeletal disease.
- CSIs do not eliminate the occurrence of ulcers or their serious complications, but are associated with considerably fewer peptic ulcers, slightly fewer upper GI symptoms and, according to published reports, fewer serious upper GI complications, notably bleeding, than NSAIDs.
- CSIs and NSAIDs have similar effects on renal function and blood pressure.
- Whether any CSI poses a risk to cardiovascular safety remains subject to debate.

The Australian COX-2-Specific Inhibitor Prescribing Group, 2002

Copyright © - GIMBE®

- Comorbidities and coprescribed drugs must be considered before initiating CSI (or NSAID) therapy.
- Patients prescribed CSIs (or NSAIDs) should be reviewed within the first few weeks of therapy to assess effectiveness, identify adverse effects and determine the need for ongoing therapy

The Australian COX-2-Specific Inhibitor Prescribing Group, 2002

Copyright © - GIMBE®

Edmonds JP, O Day R, Bertouch JV

The road to consensus: considerations for the safe use and prescribing of COX-2-specific inhibitors

MJA 2002;176:332-334

Copyright © - GIMBE®

Quali difficoltà per la produzione del documento finale

- contenziosi sulla composizione del gruppo;
- critiche alle “migliori evidenze disponibili” – studi CLASS e VIGOR – relativamente al disegno, all’analisi dei dati ed alle modalità di reporting;
- controversie sull’interpretazione degli studi, estremizzata dalle conoscenze/competenze dei componenti del gruppo di lavoro;
- impossibilità a riportare raccomandazioni dettagliate;
- mancata unanimità sul documento finale: otto “dissidenti”, non concordando su una o più delle conclusioni, non hanno sottoscritto il documento.

The Australian COX-2-Specific Inhibitor Prescribing Group, 2002

Copyright © - GIMBE®

Gomez Cerezo J, Lubomirov Hristov R, Carcas Sansuan AJ, et al.

Outcome trials of COX-2 selective inhibitors. Global safety evaluation does not promise benefits.

Eur J Clin Pharmacol 2003, Apr 16

Copyright © - GIMBE®

AIMS

The aim of this review was to analyze the available evidence and then critically evaluate the outcome trials supporting the use of coxibs in terms of their clinical gastrointestinal benefits and global safety.

RESULTS

- Our search yielded three outcome trials and two pooled safety analyses.
- The outcome studies supporting the gastrointestinal and global safety of coxibs were found to be biased in their design, analysis, and dissemination, and interpretation of a clinical benefit.
- Cost considerations would make the use of coxibs acceptable only in patients at high gastrointestinal risk.

Gomez Cerezo J, et al. Eur J Clin Pharmacol 2003

Copyright © - GIMBE®

CONCLUSIONS

- The association of the reduced gastroerosive potential of coxibs with improved meaningful outcomes is debatable.
- Bias in the design of the trials, selection of outcome measures, post-hoc changes in analysis and the variables used, as well as flaws in the publication and reporting of trial results cast serious doubts on the gastrointestinal and global safety profile of coxibs.
- In addition, their high cost and the lack of clear identification of patients that would benefit most from treatment means the effectiveness of these drugs is uncertain at the moment.

Gomez Cerezo J, et al. Eur J Clin Pharmacol 2003

Copyright © - GIMBE®

Scenario Clinico (3)

- RMN: alterazioni artrosiche in canale lombare ristretto, protrusione circonferenziale dei dischi L3-L4 e L4-L5 ma senza ernie. Rimaneggiamento osseo di L4 senza lesioni focali sostitutive.
- Densitometria ossea: Lieve osteopenia L1-L4 0,560 Femore tot. 0,558.
- Poiché la sintomatologia dolorosa è poco controllata dal rofecoxib, aggiungo acido clodronico 100 mg i.m a giorni alterni per due settimane, poi 100 mg/settimana
- Spiego alla paziente che l’effetto antalgico non sarà immediato

Copyright © - GIMBE®

Scenario Clinico (4)

- Dopo circa 2 settimane, causa un peggioramento della sintomatologia dolorosa, la paziente si reca in PS dove:
 - viene prescritto piroxicam 20 mg/die i.m ("una fiala o due, se necessario")
 - viene sospeso il rofecoxib
- Dopo circa 10 giorni, vengo informato dalla figlia che la signora Luisa è stata ricoverata per emorragia digestiva superiore.

Copyright © - GIMBE®

3. FANS più gastroprotezione versus coxib. Ai posteri (?) l'ardua sentenza!

C. Quali evidenze suggeriscono la decisione terapeutica al collega del P.S.?

1. Maggiore efficacia analgesica del piroxicam, rispetto al rofecoxib
2. Maggiore efficacia analgesica della terapia parenterale, rispetto a quella orale
3. Migliore profilo di tollerabilità del piroxicam, rispetto al rofecoxib
4. Nessuna delle precedenti

Copyright © - GIMBE®

3. FANS più gastroprotezione versus coxib. Ai posteri (?) l'ardua sentenza!

D. Quale dei seguenti farmaci avresti co-prescritto insieme al piroxicam?

1. Misoprostolo
2. H2-antagonista
3. Sucralfato
4. Inibitore della pompa protonica
5. Nessuno dei precedenti

Copyright © - GIMBE®

UK Medicines Control Agency

Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal safety

Current Problems in Pharmacovigilance 2002;28:5

Copyright © - GIMBE®

Ministero della Salute

Farmaci antinfiammatori non steroidei e tossicità gastrointestinale

*Bollettino d'Informazione sui Farmaci
Gennaio-Aprile 2002, pag 21-22*

Copyright © - GIMBE®

• La Medicines Control Agency (MCA) - organismo regolatorio inglese dei farmaci ha pubblicato raccomandazioni aggiornate per un impiego attento e corretto dei FANS.

• I dati derivano sia dalla valutazione delle segnalazioni delle reazioni avverse mediante la Yellow Card, sia di studi epidemiologici della letteratura

• I risultati della revisione sono conformi con quelli pubblicati nel 1994 dalla stessa agenzia

Copyright © - GIMBE®

BIF, 2002

Tabella 1. Rischio di effetti avversi GI con FANS

FANS	Rischio	Commento
Azapropazone	Elevato	Farmaco a più alto rischio; prodotto di seconda linea nell'artrite reumatoide, spondilite anchilosante e gotta acuta (non in commercio in Italia)
Piroxicam Indometacina Ketoprofene Diclofenac Naprossene	Intermedio	Il piroxicam può associarsi a rischio maggiore rispetto agli altri FANS di questo gruppo
Ibuprofene	Basso	E il FANS a più basso rischio GI

Modificato da *Current Problems in Pharmacovigilance* 2002 (1)

Copyright © - GIMBE® BIF, 2002

- Quando le segnalazioni di perforazione/ostruzione, ulcerazione e sanguinamento da diclofenac, naprossene ed ibuprofene sono state analizzate in rapporto ai fattori di rischio, è stato evidenziato che:
 - il 71% dei pazienti aveva oltre 65 anni
 - il 28% era contemporaneamente in trattamento con ASA
 - il 6% con un altro FANS
 - il 3% aveva già presentato una storia di eventi GI.
- E' stato anche segnalato che il rischio di perforazione, ostruzione, ulcerazione e sanguinamento raddoppia quando l'ASA è somministrato assieme ad un altro FANS.

Copyright © - GIMBE® BIF, 2002

- Anche se i risultati di studi clinici suggeriscono che gli inibitori selettivi della COX-2, rofecoxib e celecoxib, presentano una riduzione del rischio di eventi avversi GI rispetto agli altri FANS, le segnalazioni inviate alla MCA evidenziano che perforazione/ostruzione, ulcerazione e sanguinamento si possono manifestare anche con questi farmaci

Copyright © - GIMBE® BIF, 2002

Tabella 2. Numero di segnalazioni di eventi avversi da celecoxib e rofecoxib pervenute alla MCA fino al settembre 2001

	Rofecoxib	Celecoxib
Numero totale di reazioni avverse segnalate	2.491	743
Numero approssimativo di prescrizioni dal momento del lancio in commercio	2.000.000	500.000
Numero di eventi GI segnalati per 100.000 prescrizioni	62,3	53,2
Numero di perforazione/ostruzione, ulcerazione e sanguinamento GI segnalati per 100.000 prescrizioni	8,4	9

Modificato da *Current Problems in Pharmacovigilance* 2002 (1)

Copyright © - GIMBE®

Scenario Clinico (5)

- Trascorse un paio di settimane, rivedo la paziente dimessa con diagnosi di: addome acuto per ulcera prepilorica perforata; laparotomia esplorativa. Gastroraffia.
- Ricerca degli anticorpi anti-Helicobacter negativa
- Esame istologico operatorio: bordo di ulcera peptica prepilorica perforata.
- Evitare i FANS: se dolore, paracetamolo o metimazolo
- Omeprazolo 20 mg 2 cpr/die per 2 mesi
- Nadroparina calcica 0.3 1 fiala s.c. per 1 mese

Copyright © - GIMBE®

Scenario Clinico (5)

- La signora Luisa, seguendo il trattamento per l'osteoporosi, ha visto progressivamente ridurre la sintomatologia dolorosa.
- Assume saltuariamente paracetamolo con beneficio.
- A due mesi dalla dimissione, in seguito a visita gastroenterologica, la paziente sospende i farmaci prescritti alla dimissione (omeprazolo, nadroparina)
- Non è stata ritenuta necessaria l'esecuzione di endoscopia di controllo.

Copyright © - GIMBE®



CLINICAL QUESTIONS

?

Copyright © - GIMBE®

3. FANS più gastroprotezione versus coxib. Ai posteri (?) l'ardua sentenza!

E. Se la signora Luisa dovesse ripresentarsi con una severa sintomatologia dolorosa, quale delle seguenti alternative riteni offra maggiori garanzie di sicurezza?

1. Coxib
2. FANS + gastroprotettore

Copyright © - GIMBE®

Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al.

Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis

N Engl J Med 2002;347:2104-10

Copyright © - GIMBE®

BACKGROUND

Current guidelines recommend that patients at risk for ulcer disease who require treatment for arthritis receive nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) that are selective for cyclooxygenase-2 or the combination of a nonselective NSAID with a proton-pump inhibitor.

METHODS

We studied patients who used NSAIDs for arthritis and who presented with ulcer bleeding. After their ulcers had healed, we randomly assigned patients (negative for HP) to receive either 200 mg of celecoxib twice daily plus daily placebo or 75 mg of diclofenac twice daily plus 20 mg of omeprazole daily for six months. The end point was recurrent ulcer bleeding.

Chan FK, et al. N Engl J Med 2002

Copyright © - GIMBE®

RESULTS

In the intention-to-treat analysis, which included 287 patients (144 receiving celecoxib and 143 receiving diclofenac plus omeprazole), recurrent ulcer bleeding occurred in 7 patients receiving celecoxib and 9 receiving diclofenac plus omeprazole.

CONCLUSIONS

Among patients with a recent history of ulcer bleeding, treatment with celecoxib was as effective as treatment with diclofenac plus omeprazole, with respect to the prevention of recurrent bleeding. Renal toxic effects are common in high-risk patients receiving celecoxib or diclofenac plus omeprazole.

Chan FK, et al. N Engl J Med 2002

Copyright © - GIMBE®