

Tossicità gastrointestinale da FANS: quali strategie preventive per ridurla?

Riassunto

La tossicità gastrointestinale attribuibile all'impiego dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) rimane una causa importante di morbilità e mortalità in tutto il mondo.

Non sorprende, quindi, che numerosi studi clinici abbiano esplorato possibili strategie preventive volte a ridurre il rischio di danno gastrointestinale da FANS, e come siano numerose le linee guida volte ad orientare il medico nella scelta della migliore prevenzione.

Per ridurre il rischio di sanguinamento e perforazione dell'ulcera associata all'uso dei FANS occorre prendere in considerazione tutte le possibili strategie per prevenire il maggior numero di eventi nei pazienti da sottoporre a trattamento con questi farmaci.

Scopo di questo articolo è quello di richiamare alla nostra attenzione i fattori di rischio di danno gastrointestinale più importanti, nei confronti dei quali possiamo mettere in atto strategie preventive efficaci e spesso facilmente attuabili, senza dover ricorrere per forza alla profilassi farmacologica generalizzata.

I fattori di rischio, individuati come possibile bersaglio alternativo (o complementare) alla profilassi farmacologica, sono relativi alle caratteristiche del FANS utilizzato, o alle modalità di impiego dello stesso, alle caratteristiche del paziente, alle possibili comorbilità.

Da queste semplici constatazioni possono derivare indicazioni (raccomandazioni) di impiego di specifiche strategie preventive che meritano particolare attenzione. I suggerimenti possibili sono: scegliere il farmaco dotato di minore tossicità; identificare i pazienti ad alto rischio; eradicare l'*Helicobacter pylori*. Infine, poiché il rischio aumenta in modo significativo all'aumentare della dose, è prudente iniziare la terapia con basse dosi e di breve durata.

La scelta della profilassi migliore si dovrebbe basare su un'attenta considerazione di tutti i fattori di rischio individuali.

Abstract

Gastrointestinal toxicity due to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is a relevant factor for mortality and morbidity.

It is not surprising, therefore, that several clinical trials explored potential prevention strategies aimed at reducing NSAID-induced gastrointestinal events, and how widespread the use of guidelines intended to drive proper medical choices in this field is.

It is necessary to take into account all potential strategies able to prevent the highest number of events in patients who these drugs are administered in order to reduce the risk of ulcer bleeding and perforation associated to the use of NSAIDs.

The aim of this commentary is to recall relevant gastrointestinal risk factors and efficacious prevention strategies that can face risk factors and may be easily implemented without turning to a general pharmacological prophylaxis.

Risk factors, identified as a potential target alternative (or complementary) to pharmacological prophylaxis, concern the kind of NSAIDs administered, ways of drug administration, patient's characteristics, and possible co-morbidities.

Indications (recommendations) on the use of specific prevention strategies deserving particular attention may result from these mere observations. Possible recommendations are: to choose the least toxic drug; to identify high-risk patients; to eradicate *Helicobacter pylori* infection. Moreover, it is wise to start with short-duration low dose therapy since the risk may rise significantly as the dose increases.

The choice of the best prophylaxis should be made by carefully taking into account all the individual risk factors.

Premessa

La tossicità gastrointestinale attribuibile all'impiego dei farmaci antinfiammatori non steroidei - FANS (gastropatia da FANS), malgrado la disponibilità di nuovi farmaci, rimane una causa importante di morbidità e mortalità in tutto il mondo. Ad essa sono attribuibili circa 7000 decessi all'anno negli Stati Uniti e circa un migliaio tra gli anziani in Inghilterra^{1,2}. Sempre in Inghilterra, l'uso di FANS provoca ogni anno circa 2400 casi di ulcere gastriche complicate (perforazione, sanguinamento e ostruzione). Non sorprende, quindi, che numerosi studi clinici abbiano esplorato possibili strategie preventive volte a ridurre il rischio di danno gastrointestinale da FANS, e che siano numerose le linee guida volte ad orientare il medico nella scelta della migliore prevenzione. Purtroppo, però, se si analizza con attenzione il contenuto di tali importanti fonti di informazione, si nota facilmente come esso sia quasi esclusivamente orientato a discutere e analizzare l'efficacia e la sicurezza della profilassi farmacologica della gastropatia da FANS. L'impiego di "gastroprotettori" (inibitori di pompa protonica, derivati prostaglandinici) viene illustrato con dovizia di informazioni derivate da numerosi studi controllati che "giustificano" un utilizzo routinario di tale strategia.

In realtà, se consideriamo l'efficacia di una simile strategia profilattica farmacologica in base a parametri di esito clinicamente rilevanti come le ulcere complicate – con misure di esito rappresentate dalla capacità di prevenirle – la spinta ad un utilizzo generalizzato della profilassi farmacologica non appare pienamente documentata. Il solo misoprostolo presenta una documentata efficacia dimostrata in studi clinici controllati anche se, purtroppo, a fronte di tale efficacia, presenta problemi di tollerabilità che ne limitano l'uso nella pratica clinica^{3,4}. Se invece utilizziamo parametri di efficacia che includono le ulcere endoscopiche sintomatiche o non sintomatiche, l'efficacia dei gastroprotettori (inclusi gli inibitori di pompa) risulta spesso assai meno convincente e forse il loro uso routinario non sempre giustificato.

Relativamente alla prevenzione va inoltre precisato come siano numerosi i fattori, interagenti tra loro, che concorrono a determinare la comparsa e l'evolvere della gastropatia da FANS^{5,6}. Solo tenendo conto di tale plurifattorialità, si può pensare di riuscire ad individuare la strategia preventiva più efficace.

Scopo di questa breve nota è quello di richiamare alla nostra attenzione i fattori di rischio di danno gastrointestinale più importanti nei confronti dei quali possiamo mettere in atto strategie preventive efficaci e

spesso facilmente attuabili, senza dover ricorrere per forza alla profilassi farmacologica generalizzata.

I fattori di rischio individuati, e possibili bersaglio alternativo (o complementare) alla profilassi farmacologica, sono relati alle caratteristiche del FANS utilizzato, o alle modalità di impiego dello stesso, alle caratteristiche del paziente, alle possibili comorbilità.

Da queste semplici constatazioni possono derivare indicazioni (raccomandazioni) di impiego di specifiche strategie preventive che meritano particolare attenzione. Quali i suggerimenti possibili?

Quale farmaco con minore tossicità

La comparsa sul mercato dei FANS COX-2 selettivi ha fatto dimenticare per troppo tempo che all'interno del gruppo dei FANS tradizionali non selettivi esistono significative differenze in termini di tossicità gastrointestinali che potevano essere vantaggiosamente sfruttate nella prevenzione della gastropatia^{7,8}. La tabella I riassume alcuni degli studi più importanti che evidenziano chiaramente come due principi attivi (ibuprofene e naproxene) si mostrino più sicuri degli analoghi, e come altri due (piroxicam e indometacina) si caratterizzino invece per una tossicità più importante^{9,10}.

La rilevanza clinica ed epidemiologica di questi dati appare ancora più evidente se si incrociano consumi e rischio relativo. Di fatto si può calcolare che – se si considerano l'incidenza di ulcere complicate e dati di mortalità attribuibili ai FANS (in Inghilterra circa 2400 casi) e il rischio relativo associato a ciascun FANS, sostituendo la prescrizione di qualunque FANS con l'ibuprofene, il principio attivo dotato di minore tossicità gastrointestinale, alla dose di 2,4 g/die – si ridurrebbe il numero di eventi gastrointestinali gravi da 2431 a 695 all'anno. Se, poi, si utilizzasse l'ibuprofene ad una dose inferiore, 1,2 g/die, o un altro FANS ugualmente "sicuro", probabilmente l'incidenza degli eventi gastrointestinali si avvicinerebbe molto allo zero.

Considerazioni analoghe si possono fare per l'impiego dell'aspirina (ASA) a basse dosi. Il numero totale di eventi gastrointestinali attribuibili all'ASA è di 753 all'anno. Se l'ASA in profilassi cardiovascolare venisse prescritta unicamente alla dose di 75 mg al giorno, quella pienamente efficace con il miglior profilo di sicurezza, il numero di eventi si ridurrebbe a 445 all'anno e le morti correlate da 87 a 51.

Anche se tali dati rappresentano delle estrapolazioni teoriche di dati epidemiologici, sulla base di questi stessi dati è plausibile ritenere che una strategia clinica appropriata, basata sull'impiego del FANS me-

no “tossico”, al dosaggio più basso possibile, e solo quando il paziente non risponde ai semplici analgesici, possa prevenire buona parte delle ulcere complicate e costituire quindi una strategia da perseguire.

Identificare i pazienti ad alto rischio

Alcuni dati epidemiologici derivati da studi endoscopici indicano che il 50% circa dei pazienti che assumono regolarmente i FANS sviluppa un'erosione gastrica, e il 15-30% presenta all'esame endoscopico vere e proprie ulcere gastriche. La rilevanza clinica di queste manifestazioni varia notevolmente nella pratica clinica quotidiana e l'incidenza di eventi gastrointestinali realmente significativi (ulcere complicate) legati all'impiego di FANS risulta in realtà molto più bassa. Di fatto, nei pazienti in trattamento con un FANS, l'incidenza di effetti indesiderati gastrointestinali, clinicamente significativi, è del 3-4,5%, e dell'1,5% quella di eventi complicati gravi (sanguinamento gastrointestinale superiore e perforazione).

Importante dal punto di vista della prevenzione è identificare i pazienti ad alto rischio, nonché i fattori che aumentano il rischio di complicanze gastrointestinali:

- ***l'età avanzata*** (> 65 anni) è un fattore di rischio primario significativo per tossicità gastrointestinale; il rischio aumenta linearmente con l'età e rimane costante a lungo;
- ***l'uso dei dosaggi più elevati***, facendo attenzione

che alcuni farmaci sono in commercio con una posologia già massimale, per es. piroxicam;

- ***l'impiego di due o più FANS contemporaneamente*** – FANS + ASA;
- ***una storia di ulcera o di pregresso sanguinamento gastrointestinale***;
- ***l'impiego concomitante di farmaci quali i corticosteroidi e gli anticoagulanti***;
- il consumo eccessivo di ***bevande alcoliche***;
- anche la presenza di ***malattie concomitanti*** (scompenso cardiaco, diabete mellito) va tenuta in considerazione.

Questi fattori di rischio non sono tutti supportati da evidenze solide (molti si basano su analisi univariate che non tengono però conto delle interazioni tra fattori multipli e patologie concomitanti), ma devono comunque essere attentamente valutati quando si decide di iniziare il trattamento con un FANS¹¹.

L'associazione tra un FANS non selettivo e un inibitore di pompa (PPI) riduce il rischio di tossicità gastrointestinale in tali pazienti e va considerato un approccio raccomandato nella profilassi dei pazienti ad alto rischio di complicanze.

Eradicare l'*Helicobacter pylori*

Tale strategia risulta spesso trascurata. Ciò non risulta giustificato in quanto molti pazienti che hanno avuto un sanguinamento del tratto gastrointestinale supe-

Tabella 1. Odds ratio per sanguinamento e perforazione del tratto gastrointestinale o emorragia acuta gastrointestinale.

	Ratio (IC 95%)	Ratio (IC 95%)
Ibuprofene	2,9 (1,8-5,0)	2,0 (1,4-2,8)
Naproxene	3,1 (1,7-5,9)	9,1 (5,5-15,1)
Diclofenac	3,9 (2,3-6,5)	4,2 (2,6-6,8)
Ketoprofene	5,4 (2,6-11,3)	23,7 (7,6-74,2)
Indometacina	6,3 (3,3-12,2)	11,3 (7,1-26,3)
Piroxicam	18,0 (8,2-39,6)	13,7 (7,1-26,3)
Totale	4,7 (3,8-5,7)	4,5 (3,6-5,6)
Dosaggio basso	2,6 (1,8-3,8)	2,5 (1,7-3,8)
Dosaggio intermedio	—	4,5 (3,3-6,0)
Dosaggio elevato	7,0 (5,2-9,6)	8,6 (5,8-12,6)

riore devono assumere ASA a basse dosi (<325 mg/die) come prevenzione cardiovascolare o altri FANS a scopo antalgico per problemi osteoarticolari.

Vi sono dati, dunque, che suggeriscono come in questi pazienti l'infezione da *Helicobacter pylori* (HP) possa rappresentare un fattore di rischio per emorragie e come l'eradicazione dell'infezione possa ridurre in modo significativo l'incidenza di ulcere complicate, evitando il ricorso alla terapia gastroprotettrice. Nuove informazioni derivano da uno studio randomizzato che ha confrontato l'eradicazione dell'HP con l'omeprazolo nella prevenzione delle emorragie ricorrenti del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti in trattamento con ASA a basse dosi e nei pazienti con artrite trattati con FANS¹². Lo studio ha dimostrato che l'eradicazione dell'HP è efficace quanto l'omeprazolo nel prevenire gli eventi emorragici ricorrenti. L'omeprazolo risulta, tuttavia, superiore all'eradicazione nei pazienti che assumono FANS tradizionali, come il naprossene e probabilmente altri FANS diversi dall'ASA.

Alla luce del crescente impiego dell'ASA in profilassi cardiovascolare, questi risultati indicano la necessità di testare la presenza di HP nei pazienti con ulcere a rischio emorragico e di eradicare l'infezione nel caso in cui risultassero positivi. Per contro, lo studio indica che la terapia con omeprazolo è superiore all'eradicazione dell'HP nella prevenzione secondaria del sanguinamento gastrointestinale nei pazienti HP positivi in trattamento con FANS tradizionali.

L'utilità della soppressione acida con un PPI nella profilassi delle recidive di ulcere complicate dopo l'eradicazione dell'HP, nei pazienti in terapia cronica con ASA a basse dosi, è stata meglio definita da un altro studio¹³. I pazienti con ulcere cicatrizzate in cui l'infezione da HP era stata eradicata sono stati randomizzati a 100 mg di ASA + 30 mg di lansoprazolo o a 100 mg di ASA + placebo per 12 mesi.

Nei pazienti trattati con lansoprazolo in aggiunta all'eradicazione il rischio di recidiva di ulcera complicata è risultato significativamente inferiore rispetto alla sola eradicazione riconfermando l'utilità della profilassi con un PPI.

Scegliere un COXIB?

Nella ricerca del FANS dotato di minore tossicità non può certo mancare il quesito: perché non ricorrere a un COXIB?

Gli inibitori selettivi della COX-2 (COXIB) infatti sono stati sviluppati con l'obiettivo di ridurre la tossicità gastrointestinale legata alla somministrazione dei FANS non selettivi. Per questo potrebbero rappresen-

tare una possibile opzione nella scelta dei composti meno gastrolesivi. La vantata maggiore sicurezza gastrointestinale rispetto ai FANS tradizionali è stata, però, oggetto di controversie e di critiche.

La maggior parte dei dati controllati sul profilo di sicurezza gastrointestinale dei COXIB proviene da un solo studio (CLASS) che non è stato però in grado di dimostrare una riduzione significativa di ulcere complicate nei pazienti trattati con celecoxib rispetto a quelli trattati con FANS non selettivi. Ciononostante, i COXIB, grazie anche alla forte spinta promozionale dell'industria, sono entrati prepotentemente e ampiamente sia nella pratica clinica sia in molte delle linee guida ufficiali.

Col tempo però due fatti hanno reso meno appetibile la scelta di un COXIB quale possibile opzione ai fini di prevenire la gastrolesività: innanzitutto il riscontro di un profilo di sicurezza insoddisfacente legato soprattutto ad una tossicità cardiovascolare (presente come effetto di classe) nonché alla presenza di gravi reazioni avverse a livello renale e cutaneo.

Si tratta di effetti indesiderati che hanno indotto le autorità regolatorie a sospendere alcuni di tali farmaci dal commercio (per esempio rofecoxib, valdecoxib) e ad istituire vincoli prescrittivi più stringenti per tutti i FANS in modo da ridurre la prescrizione da parte dei medici, resi più incerti nella valutazione del profilo beneficio/rischio di questi composti.

Il secondo motivo che ha ridotto l'appetibilità di questi farmaci è da ricercare nella mancanza di dimostrazioni certe di una maggiore efficacia dei COXIB rispetto all'approccio raccomandato nella profilassi dei pazienti ad alto rischio di complicanze, rappresentato dall'associazione tra un FANS non selettivo e un PPI. Infatti due studi randomizzati hanno confrontato l'efficacia dei COXIB rispetto all'associazione tra FANS e PPI^{14,15}. Il primo ha valutato l'equiparabilità tra celecoxib e l'associazione tra diclofenac e omeprazolo in termini di riduzione del rischio di sanguinamento gastrointestinale ricorrente in pazienti ad elevato rischio emorragico. I pazienti con artrosi che assumevano FANS e che si presentavano con un'ulcera sanguinante sono stati trattati con celecoxib (200 mg per 2/die) o con diclofenac (75 mg per 2/die) più omeprazolo (20 mg/die) per 6 mesi. Le recidive di ulcere sanguinanti (la misura di esito primaria) hanno avuto una incidenza del 4,9% nel gruppo celecoxib e del 6,4% nel gruppo diclofenac più omeprazolo, una differenza statisticamente non significativa. Nel secondo studio, i pazienti sono stati randomizzati a celecoxib (200 mg/die) o a naprossene (250 mg per 3/die) più lansoprazolo (30 mg/die).

L'end point primario era rappresentato dalle recidive di ulcere complicate.

Durante il follow-up di 24 settimane, il 3,7% dei pazienti trattati con celecoxib ha manifestato una recidiva rispetto al 6,3% dei pazienti trattati con l'associazione. Il celecoxib risulterebbe, quindi, efficace quanto la terapia di associazione di un FANS tradizionale con un PPI nel prevenire le recidive di ulcere complicate nei pazienti con una storia di ulcera complicata da FANS. I risultati vanno, però, interpretati con cautela per due motivi:

- in primo luogo, perché, in entrambi gli studi, una percentuale significativa di pazienti (4-6%) ha comunque manifestato recidive di ulcera complicata durante il follow-up, a dimostrazione del fatto che nessuno schema preventivo protegge totalmente i pazienti ad alto rischio di recidiva. Rimane da chiarire se l'aggiunta di un PPI al celecoxib o ad un altro COXIB sia in grado di ridurre ulteriormente il rischio di eventi gastrointestinali come appare in uno studio recente¹⁶ di piccole dimensioni;
- in secondo luogo, perché, in entrambi gli studi, l'incidenza di effetti avversi renali, tra cui insufficienza renale acuta, è stata inaspettatamente elevata.

Altri dati che confermano i dubbi sul profilo di sicurezza dei COXIB emergono dallo studio MEDAL¹⁷.

Nell'ambito di un ampio programma di studio recente che si proponeva di confrontare la sicurezza cardiovascolare di un FANS tradizionale (il diclofenac) con quello di un COXIB (l'etoricoxib), è stato valutato anche il tasso di eventi avversi gastrointestinali dei due farmaci. Il MEDAL si componeva di tre trial randomizzati di "non inferiorità in doppio cieco", della durata di 18 mesi, con analogia impostazione per quanto riguarda i pazienti arruolati (con osteoartrosi o artrite reumatoide) e le dosi somministrate di etoricoxib (60 o 90 mg/die) e diclofenac (150 mg/die): il MEDAL (n = 23.504), l'EDGE (etoricoxib vs diclofenac sodium Gastrointestinal Effectiveness, n = 7111) e l'EDGE II (n = 4086). Nell'incidenza per 100 pazienti/anno di eventi gastrointestinali gravi (perforazione, stenosi, ulcera documentata o emorragia significativa) non è stato dimostrato alcun vantaggio di etoricoxib rispetto a diclofenac (0,30 vs 0,32)¹⁸. La differenza è risultata, invece, significativa a favore di etoricoxib per l'incidenza di eventi non complicati (0,37 vs 0,65). Lo studio MEDAL ha perso l'opportunità di dare una risposta alla questione chiave, se cioè un COXIB sia più sicuro rispetto all'associazione tra un PPI e un FANS tradizionale. Inoltre, etoricoxib è risultato non inferiore a diclofenac nella incidenza degli eventi trombotici, ma si

è associato a un maggior rischio di scompenso cardiaco, edema e ipertensione. Dopo la presentazione dei risultati dello studio MEDAL, la Food and Drug Administration ha respinto, per la terza volta, la richiesta della ditta produttrice di commercializzare etoricoxib negli Stati Uniti (in Italia, il farmaco è disponibile da tempo, per esempio Arcoxia®) in quanto "rispetto agli altri trattamenti disponibili non ha dimostrato benefici gastrointestinali tali da superare le evidenze di rischio cardiovascolare rilevante".

Troppi pazienti continuano ad assumere FANS dove un semplice analgesico, come il paracetamolo, produrrebbe gli stessi benefici con una minore tossicità.

Conclusioni

Per ridurre il rischio di sanguinamento e perforazione dell'ulcera (ulcera complicata) associata all'uso dei FANS occorre prendere in considerazione tutte le possibili strategie per prevenire il maggior numero di eventi nei pazienti da sottoporre a trattamento con questi farmaci. Troppi pazienti continuano ad assumere FANS dove un semplice analgesico, come il paracetamolo, produrrebbe gli stessi benefici con una minore tossicità. Inoltre, quando è necessario impiegare un FANS, la scelta dovrebbe ricadere sull'ibuprofene e sul naproxene in virtù dei dati disponibili che ne dimostrano la migliore tollerabilità gastrointestinale e forse anche cardiovascolare. Infine, poiché il rischio aumenta in modo significativo all'aumentare della dose e della durata del trattamento, è prudente iniziare la terapia con basse dosi e di breve durata.

La scelta della profilassi migliore si dovrebbe basare su un'attenta considerazione dei fattori di rischio individuali.

Queste semplici indicazioni, se seguite, rappresentano una strategia concreta per prevenire molte delle complicanze correlate all'uso dei FANS¹⁹. **bif**

Bibliografia

1. Roth SH, Fries JF, Abadi IA, Hubscher O, Mintz G, Samara AM. Prophylaxis of nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy: a clinical opinion. *J Rheumatol* 1991; 18: 956-8.
2. Langman MJ. Ulcer complications associated with anti-inflammatory drug use. What is the extent of the disease burden? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10: 13-9.
3. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al. NSAID – Associated Gastric Ulcer Prevention Study Group. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal antiinflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active – and placebo – controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002; 162: 169-75.
4. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal antiinflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-9.
5. Dubois RW, Melmed GY, Henning JM, Bernal M. Risk of upper gastrointestinal injury and events in patients treated with cyclooxygenase (COX) – 1/COX-2 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), COX-2 selective NSAIDs and gastroprotective pharmacotherapy: an appraisal of the literature. *J Clin Rheumatol* 2004; 10: 178-89.
6. Schnitzer TJ. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Clin Rheumatol* 2006; 25: S22-9.
7. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-8.
8. Garcia Rodriguez LA, Ruigómez A. Secondary prevention of upper gastrointestinal bleeding associated with maintenance acid-suppressing treatment in patients with peptic ulcer bleed. *Epidemiology* 1999; 10: 228-32.
9. Laine L. Approaches to non steroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient *Gastroenterology* 2001; 120: 594-606.
10. Langman M. Population impact of strategies designed to reduce peptic ulcer associated with NSAID use. *Int J Clin Pract Suppl* 2003; 135: 38-42.
11. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
12. Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967-73.
13. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complication from long term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002; 346: 2033-8.
14. 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.
15. Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxene to prevent gastrointestinal ulcer complication. *Am J Med* 2005; 118: 1271-8.
16. Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2-inhibitor and a proton pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double – blind, randomized trial. *Lancet* 2007; 369: 1621-6.
17. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis & rheumatoid arthritis in Multinational Etoricoxib & Diclofenac Arthritis Long-Term (MEDAL) programme: randomized comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771-81.
18. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP; MEDAL Steering Committee. Assessment upper gastrointestinal safety etoricoxib and diclofenac patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib & Diclofenac Arthritis Long-Term (MEDAL) programme: randomized comparison. *Lancet* 2007; 369: 465-73.
19. Del Favero A. Le strategie preventive per ridurre la tossicità gastrointestinale da FANS. *Informazione sui Farmaci* 2007; 31: 122-5.