NSAİİ
&
Düşük Doz Aspirin
&
H.pilori enfeksiyonu

Prof. Dr. Ömer ŞENTÜRK

NSAİİ / düşük doz aspirin alanlar rutin olarak H.pilori enfeksiyonu için test edilmeli mi ?

pozitif ise tedavi yapılmalı mı ?

- ABD'de >65 y insanların >%50 haftada en az 7 doz aspirin alıyor
- Dünyada 30 milyon insan düzenli olarak NSAİİ kullanıyor
- ABD'de yıllık >100 000 hastaneye yatış, bu ilaçlar nedeniyle 10 000-20 000 ölüm/yıl
- Toplam maliyet (ilaçların satışı + yol açtığı komplikasyonlar…) 10 milyar $

Hunt RH,Bazzoli F. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:9-16

- Düzenli olarak NSAİİ alanların;
  - %50 gis entoleransı
  - %15-25 endoskopik ülser
  - %4.5 ciddi gis komplikasyonu
- Selektif COX-2 inh.leri gastik ve duodenal ülser ve komplikasyonları belirgin derecede azaltır, ancak tamamen ortadan kaldırmaz

Tedavi gruplarında ortaya çıkan gastrointestinal olaylar sıklığı

Olayın tipi	Rofecoxib n=4047 saptanan gastrointestinal olaylar sayısı	Naproxen n=4049 saptanan gastrointestinal olaylar sayısı	p değeri
Konfirme edilen üst gi olaylar	56	121	<0.001
Konfirme edilen ve edilmeyen üst gi olaylar	58	132	<0.001
Konfirme edilen komplike olmuş üst gi olaylar	16	37	0.005
Konfirme edilen ve edilmeyen komplike olmuş üst gi olaylar	17	42	0.005
Tüm gi kanama episodları	31	82	<0.001

Bombardier C.VIGOR Study group. N Engl J Med 2000

- C-V olayların önlenmesi amacıyla düşük doz aspirin kullanan hastalarda da gastrointestinal hasar ve komplikasyonların sıklığı artmıştır :
  - 75mg aspirin alanlarda üst gi olay OR 2.3
  - 150mg " " " 3.2
  - 300mg " " " 3.9

Weil J.Br Med J 1995

- Randomize kontrollü 24 çalışmanın metaanalizinde <163mg/gün aspirin alan hastalarda gastrointestinal kanama için odds ratio 1.59

Derry S.Br Med J 2000

Study	No of subjects/Total Treatment	No in study Control	Peto odds ratio (95% confidence interval, fixed)	Weight (%)	Peto odds ratio (95% confidence interval, fixed)
Aspirin (50 – 162.5 mg/day)					
Diener et al[ref1 ref2]	25/1649	19/1649		3.5	1.32 (0.73 to 2.39)
Hansson et al[ref3]	107/9399	55/9391		12.9	1.91 (1.40 to 2.60)
Petersen et al[ref4]	1/336	0/336		0.1	7.39 (0.15 to 372.41)
SALT[ref5]	11/676	4/684		1.2	2.60 (0.94 to 7.19)
TPT[ref6]	22/1268	10/1272		2.5	2.14 (1.07 to 4.30)
Wallentin[ref7]	0/399	0/397		0.0	Not estimable
Silagy et al[ref8]	6/200	0/200		0.5	7.58 (1.51 to 37.93)
USPHS[ref9]	402/11 037	274/11 034		52.6	1.48 (1.27 to 1.72)
Subtotal (95%CI)	574/24 964	362/24 963		73.3	1.59 (1.40 to 1.81)

χ^2=8.41 (df=6, P=0.21; Z=7.02, P<0.0001)

Derry S.Br Med J 2000

>162.5mg/gün aspirin alanlarda ise gastrointestinal kanama için OR 1.96

Aspirin (162.5 – 1500 mg/day)				
EAFT[ref10]	10/404	6/378	1.3	1.56 (0.58 to 4.19)
Elwood et al[ref11]	0/615	0/624	0.0	Not estimable
UKTIA[ref12]	64/1621	9/814	5.1	2.66 (1.62 to 4.35)
Gavaghan et al[ref13]	2/127	0/110	0.2	6.51 (0.40 to 105.53)
Olivotto et al[ref14]	0/93	0/93	0.0	Not estimable
Elwood et al[ref15]	8/832	4/850	1.0	2.00 (0.64 to 6.22)
CDPA[ref16]	23/727	13/727	2.8	1.77 (0.91 to 3.42)
PARIS[ref17]	52/810	10/406	4.2	2.26 (1.32 to 3.89)
Hess et al[ref18]	4/80	1/80	0.4	3.42 (0.58 to 20.22)
AMIS[ref19]	75/2267	45/2257	9.4	1.66 (1.16 to 2.39)
Breddin et al[ref20]	3/517	0/309	0.2	7.25 (0.75 to 69.97)
CCSG[ref21]	0/144	2/139	0.2	0.13 (0.01 to 2.08)
Fields et al[ref22]	1/88	0/90	0.1	7.56 (0.15 to 381.07)
Fields et al[ref23]	2/66	0/60	0.2	6.96 (0.43 to 112.62)
Britton[ref24]	13/253	8/252	1.6	1.64 (0.68 to 3.91)
Ehresman et al[ref25]	1/215	2/213	0.2	0.51 (0.05 to 4.90)
Subtotal (95%CI)	258/8668	100/7402	26.7	1.96 (1.58 to 2.43)

χ^2=11.65 (df=13, P=0.56; Z=6.15, P<0.0001)

Derry S.Br Med J 2000

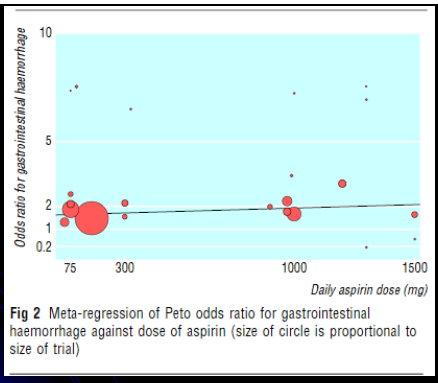


Fig 2 Meta-regression of Peto odds ratio for gastrointestinal haemorrhage against dose of aspirin (size of circle is proportional to size of trial)

Derry S.Br Med J 2000

- Düşük doz aspirin ile birlikte NSAİİ alımı gastro-intestinal kanama riskini arttırır (**%2.6** & **%5.6**)

Sex and Age (yr) of Cohort Members	Low-Dose Aspirin: Total, Any Current Use Obs	Exp	SIR	95% CI	Aspirin Only Obs	SIR	95% CI	Aspirin and Other NSAIDs Obs	SIR	95% CI	Aspirin and Other Drugs Obs	SIR	95% CI
Both sexes	308	99.8	3.1	2.8–3.4	207	2.6	2.2–2.9	80	5.6	4.4–7.0	21	4.7	2.9–7.2
Women (yr)	143	45.1	3.2	2.7–3.7	82	2.3	1.8–2.9	52	6.9	5.2–9.1	9	4.6	2.1–8.7
16–59	1	0.8	1.3	0.0–7.0	1	1.5	0.0–8.5	0			0		
60–69	17	3.4	5.0	2.9–8.1	7	2.5	1.0–5.2	8	17.9	7.7–35.2	2	15.0	1.7–53.1
70+	125	41.0	3.1	2.5–3.6	74	2.3	1.8–2.9	44	6.3	4.6–8.5	7	3.9	1.5–8.0
Men (yr)	165	54.7	3.0	2.6–3.5	125	2.8	2.3–3.3	28	4.1	2.7–6.0	12	4.9	2.5–8.5
16–59	8	2.6	3.1	1.3–6.0	7	3.1	1.3–6.4	1	3.5	0.0–19.6	0		
60–69	28	7.8	3.6	2.4–5.2	24	3.6	2.3–5.3	2	2.6	0.3–9.5	2	7.0	0.8–25.1
70+	129	44.3	2.9	2.4–3.5	94	2.6	2.1–3.2	25	4.4	2.8–6.4	10	4.8	2.3–8.8

Obs = observed; Exp = expected.

Sørensen HT. Am J Gastroenterol 2000

- **75-325 mg/gün** arasında düşük doz **aspirin** alan hastalarda **ülser prevalansı** (>3mm lezyonun derinliği) **%11** (H.pilori enfeksiyonu ve yaş ülser için predictive)

Yeomans N.Gastroenterology 2002

- Enterik kaplı düşük doz aspirin ile kaplı olmayanın gastrointestinal kanama riski AYNI (%2.6 & %2.6)

Enterik kaplama riski azaltmıyor !

Type of Tablet	Obs	Exp	SIR	95% CI
Coated aspirin				
Both sexes	38	14.9	2.6	1.8–3.5
Women	15	6.5	2.3	1.3–3.8
Men	23	8.4	2.8	1.7–4.1
Noncoated aspirin				
Both sexes	169	66.2	2.6	2.2–3.0
Women	67	29.1	2.3	1.8–2.9
Men	102	37.0	2.8	2.2–3.3

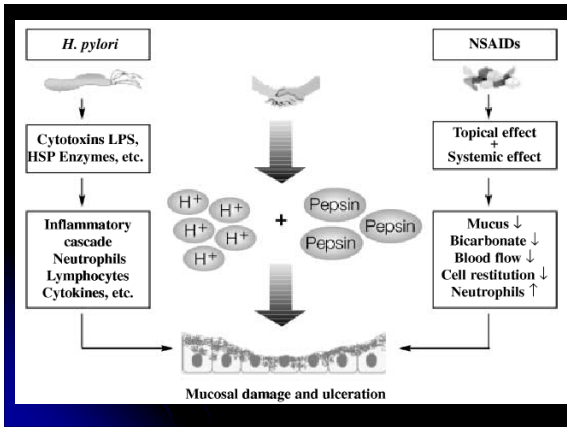
Obs = observed; Exp = expected.

Sørensen HT. Am J Gastroenterol 2000

NSAİİ & H.pilori enfeksiyonu

H.pilori enfeksiyonu ve NSAİİ

- H.pilori enfeksiyonu ve NSAİİ'lar peptik ülser hastalığının yaklaşık %90'ından sorumlu
- NSAİİ'lar hem topikal ve hem de sistemik etkileri (prostanoid inhibisyonu ve NO üzerinden sağlanan nötrofillerin mikrovasküler alanda toplanması → iskemi) sonucu mukozal hasar yaparlar
- H.pilori enfeksiyonu sitokinler, nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu ile mukozada inflamatuvar cevap oluşturur
- Böylece H.pilori enfeksiyonu ve NSAİİ'lar arasında mukozal hasar oluşumunda aditif (sinerjistik) bir etkileşim sözkonusudur



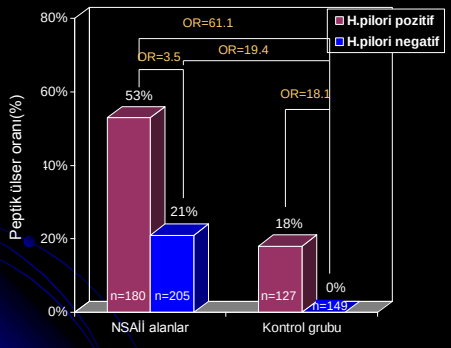
H.pilori enfeksiyonu ve NSAİİ

- H.pilori enfeksiyonu ayrıca aspirine olan mukozal adaptasyonu bozar, H.pilori eradikasyonu ile bu durum düzeltilir
- Esasen H.pilori enfeksiyonu ve NSAİİ'ların ülser ve ülser komplikasyonu oluşturmadaki etkileri (birbirleri üzerinden) kısmen de olsa tartışmalıdır
  - H.pilori enfeksiyonu olanlarda NSAİİ'larla oluşan gastrointestinal hasar **artmıştır !**
    Heresbach D.Gut 1992 *Santucci L.Dig Dis Sci 1995*
    Hui E.J Am Geriatr Soc 1996 *Chan FKL. Lancet 1997*
  - H.pilori enfeksiyonu olanlarda NSAİİ'larla oluşan gastrointestinal hasar değişmemiş, hatta **azalmıştır !**
    Graham DY.Gastroenterology 1991 *Lanza FL. Am J Gast 1991*
    Loeb DS. Gastroenterology 1992 *Goggin PM. Gut 1993*

H.pilori enfeksiyonu ve NSAİİ

- NSAİİ kullanan 1625 hasta (16 çalışmanın metaanalizi) Hp pozitifliği ve peptik ülser açısından değerlendirildiğinde;
  - Hp pozitiflerde saptanan peptik ülser oranı %41.7
  - Hp negatiflerde saptanan peptik ülser oranı %25.9
- 5 kontrollü çalışmada Hp durumundan bağımsız olarak **NSAİİ** alanlarda **p.ülser** **%35.8**, **kontrol** grubunda **%8.3**
- **Hp** ile enfekte ve **NSAİİ** alanların Hp ile enfekte olmayan ve NSAİİ kullanmayanlarla karşılaştırılmasında bu grupta **p.ülser** riski **61.1 kat** artmıştır

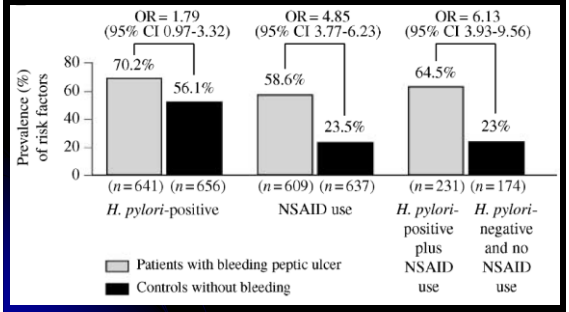
Huang JQ. Lancet 2002



Huang JQ. Lancet 2002

Kanamalı peptik ülser & H.pilori & NSAİİ

H.pilori pozitiflerde 1.79
NSAİİ alanlarda 4.85
H.pilori+NSAİİ alanlarda 6.13



Huang JQ. Lancet 2002

H.pilori enfeksiyonu ve düşük doz aspirin

Lanas A.Aliment Pharmacol Ther 2002

- H.pilori enfeksiyonu düşük doz aspirin alanlarda gastrointestinal kanama için bağımsız risk faktörüdür (OR 4.7 , 95% CI:2.0-10.9)
- Antisekretuvar tedavi etkili bir koruyuculuk sağlar (OR 0.10 , 95% CI:0.02-0.31)

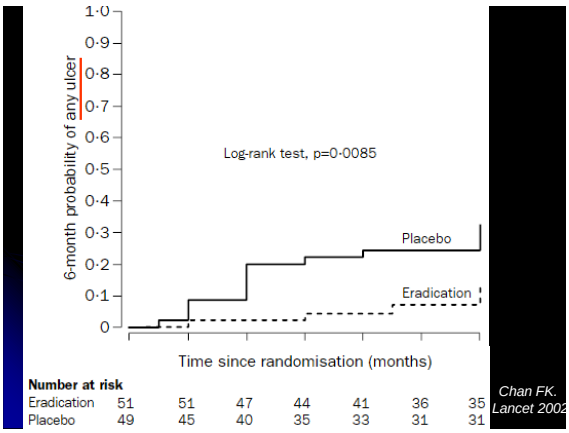
Table 3. Adjusted odds ratios (OR) of bleeding peptic ulcers among low-dose aspirin users with potential risk factors

Risk factor	Adjusted OR (95% CI)
H. pylori infection	4.69 (2.02–10.91)
Ulcer history	15.2 (3.8–60.1)
Alcohol use	4.26 (1.71–10.40)
Antisecretory therapy	0.10 (0.02–0.31)
Nitrovasodilator therapy	0.26 (0.11–0.56)
Calcium channel blocker therapy	2.54 (1.25–5.14)

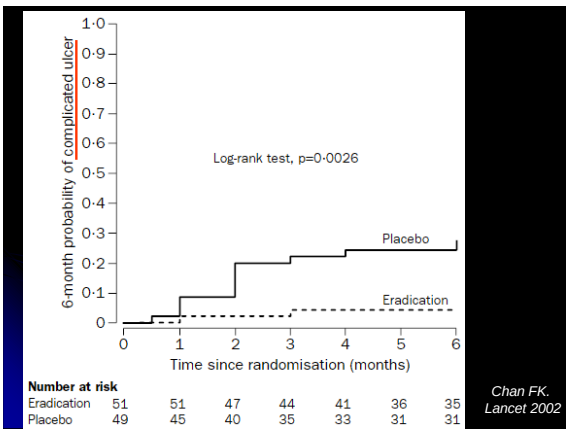
I.
NSAİİ kullanan naïve hastalarda H.pilori enfeksiyonuna yaklaşım

- H.pilori enfeksiyonu uzun süreli NSAİİ kullananlarda ülser riskini arttırır
- H.pilori enfeksiyonunun eradikasyonu uzun süreli NSAİİ kullananlarda ülser riskini ortadan tamamen kaldırmaz (azaltır)
- Uzun süreli NSAİİ kullananlarda yalnız başına eradikasyon gastrointestinal kanama riskini önlemez !

Chan FK. Lancet 2002



Chan FK. Lancet 2002



Chan FK. Lancet 2002

- NSAİİ başlanan ve H.pilori pozitif olan hastalarda peptik ülser görülme oranı;
  - OAC-O grubunda %1.2
  - OAC-P grubunda %1.2
  - O-O grubunda %0
  - P-P grubunda **%5.8** (p<0.05, her üç grupla plasebo karşılaştırması)

(O:omeprazol, A:amoksisilin, C:claritromisin, P:plasebo)

Her üç tedavi yaklaşımı da p.ülser gelişimini azaltır

Labenz J. Gut 2002

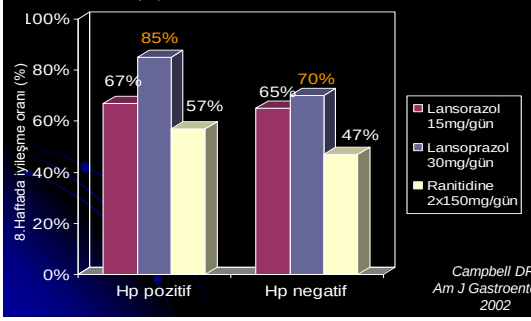
NSAİİ kullanan naïve hastalarda H.pilori enfeksiyonuna yaklaşım

	PÜ için risk yok/ düşük risk	Aktif PÜ hast./ PÜ hikayesi	ÜGİ kanaması mevcut
Naïve NSAİİ kullanıcı*	**Test ve tedavi**	**Test ve tedavi**	----------
Kronik NSAİİ kullanıcı*	Rutin test ve tedavi önerilmiyor	Test ve tedavi + PPİ	Test ve tedavi + PPİ

* Düşük doz aspirin de dahil

II.
Peptik ülseri (PÜ) bulunan veya PÜ hikayesi olan NSAİİ/aspirin kullanan hastalarda H.pilori enfeksiyonuna yaklaşım

- NSAİİ almakta olan hastalarda PPİ ile ülser iyileştirilebilir
- H.pilori pozitif olanlarda PPİ ile tedavide daha yüksek oranda iyileşme sağlanır (H.pilori enfeksiyonu varlığında daha yüksek anti-sekretuvar cevap…)



Campbell DR. Am J Gastroenterol 2002

- PPİ'leri sekonder önlemede de benzer etkilere sahip
- H.pilori eradikasyonunun kronik NSAİİ kullanıcılarında PÜ ve komplikasyonlarını azalttığı (her ne kadar bilinen bir risk faktörünün kaldırılması mantıklı gibi duruyorsa da) **gösterilememiştir !**
- Böylece bu hastalarda (kronik NSAİİ kullananlarda) PÜ veya komplikasyonları için risk taşımadıkça (veya düşük riski bulunanlarda da) "test ve tedavi" **önerilmemektedir !**

III.
Gastrointestinal kanama hikayesi olan NSAİİ/aspirin kullanan hastalarda H.pilori enfeksiyonuna yaklaşım

- H.pilori eradikasyonuna ilaveten **PPİ** ile tedavi uzun süreli NSAİİ/aspirin kullanımına bağlı olarak gelişen ülser komplikasyonunun rekürrensini **önler**
- Üst Gİ kanama hikayesi olan (250 hasta düşük doz aspirin-80mg/gün-, 150 hasta 500mg/ günde iki kez naproxen) 400 hasta 8 hafta süreyle PPİ ile ülser iyileşmesini takiben 6 ay süreyle omeprazol veya 1 haftalık eradikasyonu takiben plasebo…Takiben düşük doz aspirin veya naproxen…

- Düşük doz aspirin alan haslarda H.pilori eradikasyonu PPİ ile **aynı etkiye** sahip (rekürren kanamayı önlemede)

TABLE 4. KAPLAN–MEIER ESTIMATES OF THE LIKELIHOOD OF RECURRENT UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING AT SIX MONTHS IN THE ASPIRIN GROUP AND THE NAPROXEN GROUP.*

GROUP	PROBABILITY OF RECURRENT BLEEDING (95% CI)		ABSOLUTE DIFFERENCE IN THE PROBABILITY OF RECURRENT BLEEDING (95% CI)†
	OMEPRAZOLE THERAPY	ERADICATION THERAPY	
	percent		
Aspirin	0.9 (−0.8 to 2.6)	1.9 (−0.7 to 4.5)	1.0 (−1.9 to 3.9)
Naproxen	4.4 (−0.5 to 9.3)	18.8 (9.5 to 28.1)	14.4 (4.4 to 24.4)

Chan FK.
N Engl J Med 2001

- NSAİİ alan grupta **PPİ** H.pilori eradikasyonundan **daha etkili** (rekürren kanamayı önlemede)

TABLE 4. KAPLAN–MEIER ESTIMATES OF THE LIKELIHOOD OF RECURRENT UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING AT SIX MONTHS IN THE ASPIRIN GROUP AND THE NAPROXEN GROUP.*

GROUP	PROBABILITY OF RECURRENT BLEEDING (95% CI)		ABSOLUTE DIFFERENCE IN THE PROBABILITY OF RECURRENT BLEEDING (95% CI)†
	OMEPRAZOLE THERAPY	ERADICATION THERAPY	
	percent		
Aspirin	0.9 (−0.8 to 2.6)	1.9 (−0.7 to 4.5)	1.0 (−1.9 to 3.9)
Naproxen	4.4 (−0.5 to 9.3)	18.8 (9.5 to 28.1)	14.4 (4.4 to 24.4)

Chan FK.
N Engl J Med 2001

- NSAİİ alan grupta **PPİ** H.pilori eradikasyonundan **daha etkili** (rekürren kanamayı önlemede)

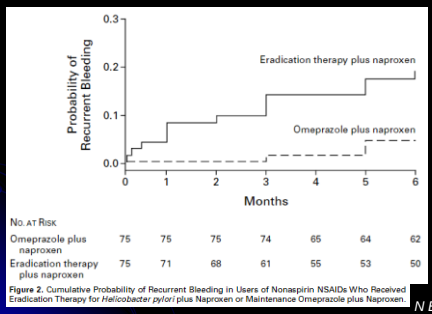


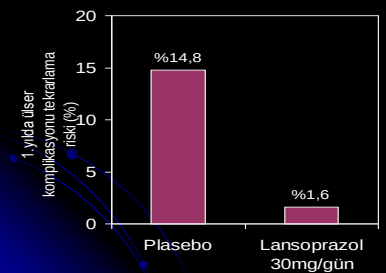
Figure 2. Cumulative Probability of Recurrent Bleeding in Users of Nonaspirin NSAIDs Who Received Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* plus Naproxen or Maintenance Omeprazole plus Naproxen.

Chan FK.
N Engl J Med 2001

- Antisekretuvar tedaviden önce H.pilori eradikasyonu NSAİİ ile ilgili kanamalı PÜ'in iyileşmesini olumsuz olarak etkilemiyor
  - 195 Hp pozitif, NSAİİ kullanımına bağlı kanamalı PÜ;
    - 102 omeprazol
    - 93 triple tedavi (omeprazollu eradikasyon)
  - 8 hafta sonra 174 hastaya (91 & 83) yapılan kontrol endoskopide ülser iyileşmesi;
    - Omeprazol grubunda 88 hastada **(%97)**
    - Eradikasyon grubunda 77 hastada **(%93)**

Chan FKL.Aliment Pharmacol Ther 1998

- Uzun süreli **düşük doz aspirin** alanlarda **Hp eradikasyonunu** takiben **antisekretuvar tedavi** ülser komplikasyonunun rekürrensini **anlamlı derecede azaltır**



Lai KC.
N Engl J Med 2002

NSAİİ kullanan hastalarda H.pilori enfeksiyonuna yaklaşım

	PÜ için risk yok/ düşük risk	Aktif PÜ hast./ PÜ hikayesi	ÜGİ kanaması mevcut
Naïve NSAİİ kullanıcı*	Test ve tedavi	Test ve tedavi	----------
Kronik NSAİİ kullanıcı*	Rutin test ve tedavi önerilmiyor	Test ve tedavi + PPİ	Test ve tedavi + PPİ

* Düşük doz aspirin

OMNIUM ve ASTRONAUT ÇALIŞMALARI

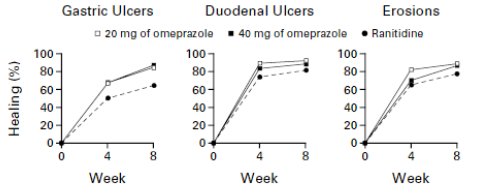
OMEPRAZOLE VS. RANITIDINE FOR ULCERS ASSOCIATED WITH NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS

A COMPARISON OF OMEPRAZOLE WITH RANITIDINE FOR ULCERS ASSOCIATED WITH NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS

NEVILLE D. YEOMANS, M.D., ZSOLT TULASSAY, PH.D., LASZLÓ JUHASZ, PH.D., ISTVÁN RÁCZ, PH.D., JOHN M. HOWARD, M.D., CHRISTOFFEL J. VAN RENSBURG, M.MED.(INT.), ANTHONY J. SWANNELL, M.B., AND CHRISTOPHER J. HAWKEY, D.M., FOR THE ACID SUPPRESSION TRIAL: RANITIDINE VERSUS OMEPRAZOLE FOR NSAID-ASSOCIATED ULCER TREATMENT (ASTRONAUT) STUDY GROUP*

- Sürekli NSAİİ kullanma zorunluluğu olup ta ülser (mide veya duodenumda) veya >10 erozyonu olan 541 hastaya ;
  - Omeprazol 20mg/gün (I.grup)
  - Omeprazol 40mg/gün (II.grup) veya
  - Ranitidine 2x150mg/gün (III.grup) 4-8 hafta süreyle veriliyor (iyileşme durumuna göre)

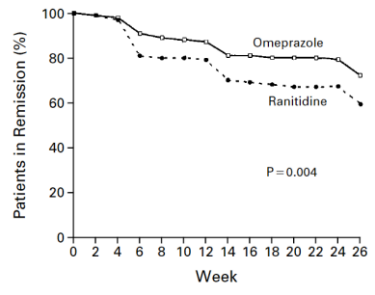
  İyileşme sağlandıktan sonra omeorazol 20mg/gün veya ranitidine 2x150mg/gün 6 ay idame yapılıyor
- 8.haftada sırasıyla **%80, %79** ve **%63** iyileşme (p<0.001),
- 6.ayın sonunda ise **omeprazol** grubunda **%72**, **ranitidine** grubunda ise **%59** remisyonda kalma sağlanıyor
- **Sonuç olarak omeprazol düzenli olarak NSAİİ alanlarda hem ülserin iyileşmesinde ve hem de önlenmesinde ranitidinden daha etkili**



No. of Patients Healed/Total						
20 mg of omeprazole	47/70	59/70	32/36	33/36	50/61	54/61
40 mg of omeprazole	45/67	58/67	35/42	37/42	51/73	63/73
Ranitidine	35/70	45/70	31/42	34/42	37/57	44/57

Figure 1. Cumulative Rates of Healing of Gastric Ulcers, Duodenal Ulcers, and Erosions at Four and Eight Weeks during Treatment with 20 mg of Omeprazole Daily, 40 mg of Omeprazole Daily, or 150 mg of Ranitidine Twice Daily.

N Engl J Med 1998



No. at Risk of Relapse				
Omeprazole	210	205	177	145
Ranitidine	215	205	160	114

Figure 2. Estimated Rates of Remission among Patients Treated with 20 mg of Omeprazole Daily or 150 mg of Ranitidine Twice Daily for up to 26 Weeks.
P=0.004 by the log-rank test for the difference between groups.

N Engl J Med 1998

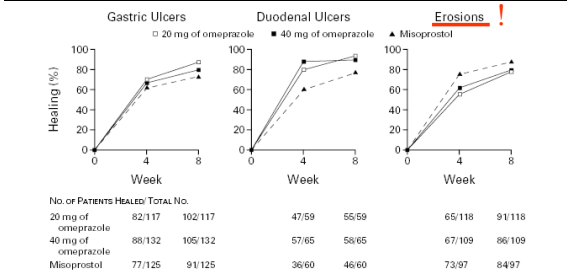
OMEPRAZOLE VS. MISOPROSTOL FOR ULCERS ASSOCIATED WITH NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS

OMEPRAZOLE COMPARED WITH MISOPROSTOL FOR ULCERS ASSOCIATED WITH NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS

CHRISTOPHER J. HAWKEY, D.M., JEFFREY A. KARRASCH, M.B., B.S., LESZEK SZCZEPAŃSKI, PH.D., DONALD G. WALKER, M.B., B.S., ALAN BARKUN, M.D., C.M., ANTHONY J. SWANNELL, M.B., AND NEVILLE D. YEOMANS, M.D., FOR THE OMEPRAZOLE VERSUS MISOPROSTOL FOR NSAID-INDUCED ULCER MANAGEMENT (OMNIUM) STUDY GROUP*

- Sürekli NSAİİ kullanma zorunluluğu olup ta ülser (mide veya duodenumda) veya >10 erozyonu olan 935 hastaya ;
  - Omeprazol 20mg/gün (I.grup)
  - Omeprazol 40mg/gün (II.grup) veya
  - Misoprostol 4x200µg/gün (III.grup) 4-8 hafta süreyle veriliyor (iyileşme durumuna göre)

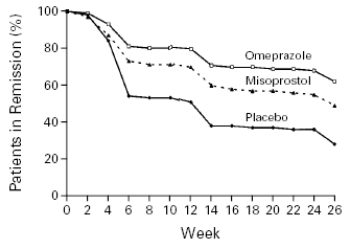
  İyileşme sağlandıktan sonra omeorazol 20mg/gün veya misoprostol 2x200µg/gün 6 ay idame yapılıyor
- 8.haftada sırasıyla **%76, %75** ve **%71** iyileşme ,
- 6.ayın sonunda ise **omeprazol** grubunda **%61**, **misoprostol** grubunda ise **%48** remisyonda kalma sağlanıyor (p=0.001)
- İyileşme döneminde misoprostol grubunda yan etkiler daha ↑
- **Sonuç olarak heriki omeprazol dozu ve misoprostol grubunda ülser iyileşmesi benzer oranlarda sağlanmakla beraber idame tedavide omeprazol belirgin olarak üstündü. Yan etkiler açısından da omeprazol daha iyi tolere edildi**



No. of Patients Healed/Total No.						
20 mg of omeprazole	82/117	102/117	47/59	55/59	65/118	91/118
40 mg of omeprazole	88/132	105/132	57/65	58/65	67/109	86/109
Misoprostol	77/125	91/125	36/60	46/60	73/97	84/97

Figure 1. Cumulative Rates of Healing of Gastric Ulcers, Duodenal Ulcers, and Erosions at Four and Eight Weeks during Treatment with 20 mg of Omeprazole Daily, 40 mg of Omeprazole Daily, or 200 μg of Misoprostol Four Times Daily.

N Engl J Med 1998



No. at Risk of Relapse				
Omeprazole	274	253	203	149
Misoprostol	296	252	193	129
Placebo	155	130	69	41

Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of the Rates of Remission among Patients Treated with 20 mg of Omeprazole Daily, 200 μg of Misoprostol Twice Daily, or Placebo for up to 26 Weeks. P<0.001 for the comparison of omeprazole with placebo by the log-rank test, and P=0.001 for the comparison of omeprazole with misoprostol by the log-rank test.

N Engl J Med 1998