

## STELLENWERT DER FIXKOMBINATION NAPROXEN/ESOMEPRAZOL (VIMOVO<sup>TM</sup>) IN DER THERAPIE CHRONISCH-ENTZÜNDLICHER SCHMERZEN

Prim. Doz. Dr. Burkhard Leeb, Facharzt für Innere Medizin - Rheumatologie, LK Stockerau  
Dr. Erwin Rebhandl, Arzt für Allgemeinmedizin und Univ.-Lektor für Allgemeinmedizin, Haslach

Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparats sind die häufigste Ursache für körperliche Behinderung sowie schwere und langfristige Schmerzzustände, die zu einer umfassenden Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Die Prävalenz vieler muskuloskeletaler Erkrankungen nimmt mit dem Alter deutlich zu, und eine Reihe dieser Erkrankungen wird durch Lebensstilfaktoren wie Übergewicht und Mangel an körperlicher Aktivität aggraviert, so dass ein Anstieg der Krankheitslast prognostiziert wird.<sup>1</sup>

Chronisch-entzündliche Schmerzen im Bereich des Stütz- und Bewegungsapparats stellen in der allgemeinmedizinischen Praxis häufige Problemstellungen dar. Arthrose und Osteoarthritis grosser und kleiner Gelenke etwa sind die häufigsten Ursachen für Gelenkschmerzen, woran ein großer Anteil der Über-50-jährigen leidet.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) zählen zu den weltweit am häufigsten verschriebenen Medikamenten und sind aufgrund ihrer analgetischen und entzündungshemmenden Wirksamkeit ein unverzichtbarer Bestandteil in der Therapie schmerzhafter muskuloskeletaler Erkrankungen.<sup>2</sup> Die Mehrzahl der Patienten mit arthrosebedingten Beschwerden erhält zumindest vorübergehend eine NSAR-Therapie. Bei der Behandlung mit NSAR sind Aspekte der

Sicherheit und Verträglichkeit von hoher Relevanz für die tägliche klinische Praxis, da neben anderen vor allem ein erhöhtes Risiko für Toxizität im oberen Gastrointestinal (GI)-Trakt zu beachten ist.

Das Spektrum von NSAR (inkl. COX-2-Hemmer) assoziierten Nebenwirkungen im Magen und Dünndarm ist unabhängig von der Behandlungsdauer und umfasst Symptome wie Dyspepsie, Sodbrennen und/oder abdominelle Schmerzen bei ca. 30–50% der behandelten Patienten, Schleimhautschäden (bei ca. 70%) und endoskopisch nachweisbare Ulzera (bis zu ca. 20%) sowie klinisch relevante Ereignisse wie symptomatische Ulzera, Perforationen oder Blutungen (ca. 3%) (Abbildung 1). Die NSAR-Therapie kann zu lebensbedrohlichen Komplikationen im GI-Trakt führen, wobei eine Mortalitätsrate von 0,2% zu verzeichnen ist.<sup>3</sup>

Gastrointestinale Symptome korrelieren nicht mit endoskopisch nachweisbaren Läsionen. Es gibt daher keine verlässlichen Warnsignale für das Auftreten NSAR-assoziierten Nebenwirkungen im GI-Trakt, und der Großteil der Patienten mit klinisch relevanten bzw. lebensbedrohlichen gastrointestinalen Komplikationen ist lange Zeit symptomfrei.<sup>3</sup>

Basierend auf umfassenden Daten wurden Risikofaktoren für gastrointestinale Nebenwirkungen der NSAR-Therapie beschrieben (Tabelle 1).

Darüber hinaus zeigen epidemiologische Daten, klinische Studien und Meta-Analysen ein geringfügig erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für die meisten NSAR, insbesondere bei hohen Dosierungen.

ABBILDUNG 1

Spektrum der gastrointestinalen Nebenwirkungen der NSAR-Therapie

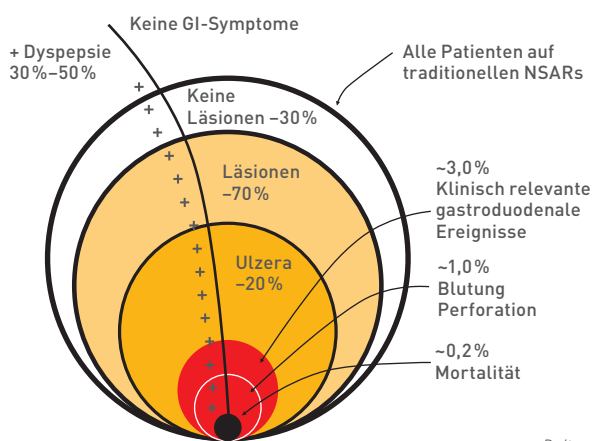


TABELLE 1: Risikofaktoren für gastrointestinale Nebenwirkungen unter NSAR-Therapie

- höheres Lebensalter (>65 Jahre)
- positive Anamnese von gastrointestinalen Ereignissen (Ulzera, Blutungen)
- höherer Behinderungsgrad
- hoch dosierte NSAR-Therapie
- Co-Medikation [Corticosteroide, Antikoagulantien, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRIs], ASS, andere Thrombozytenaggregationshemmer]

nach Bolten, 2010<sup>3</sup>

gen und Langzeitbehandlungen. Bei der Verordnung von NSAR sollte daher stets auch das kardiovaskuläre Risikoprofil in Betracht gezogen werden. So ist vor allem bei älteren Patienten bzw. Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen Vorsicht geboten. Angesichts einer alternden Bevölkerung und zunehmender Co-Morbidität sind verbesserte und alternative Therapieoptionen für Patienten, die eine NSAR-Therapie benötigen und ein erhöhtes gastrointestinales und/oder kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen, wünschenswert. In jedem Falle sollen NSAR in der niedrigst wirksamen Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet werden.<sup>2</sup>

## WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT VON NAPROXEN

Naproxen ist ein potenter NSAR-Wirkstoff, der als effektive und sichere Medikation in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen beschrieben wurde und seit Längerem eine bewährte analgetische Therapie darstellt.<sup>4</sup> Naproxen wird nach der Einnahme schnell und vollständig im Gastrointestinaltrakt resorbiert, wobei nach 2–4 Stunden Spitzenplasmaspiegel erreicht werden.

Im direkten Vergleich mit Diclofenac 150mg/Tag zeigt Naproxen 1000mg/Tag in einer 12-wöchigen, doppelblinden Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis anhand aller primären Wirkparameter wie Schweregrad der Erkrankung, Anzahl der geschwollenen Gelenke, Dauer der Morgensteifigkeit und Griffstärke eine äquivalente Wirksamkeit.<sup>5</sup> Bestätigt wird dies auch bei älteren Patienten mit Osteoarthritis (>58 Jahre), wo Naproxen 1000mg/Tag im Vergleich zu Diclofenac 150mg/Tag gemäß einer randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie über zwölf Wochen mit Wirksamkeitsvorteilen assoziiert ist, unter Naproxen konnte in dieser Untersuchung auch eine schnellere Symptomreduktion verzeichnet werden.<sup>4</sup>

Naproxen wird von einigen Autoren im Vergleich zu anderen NSAR (Ibuprofen, Diclofenac, Celecoxib, Etoricoxib, Rofecoxib, Lumiracoxib) das günstigste kardiovaskuläre Sicherheitsprofil zugeschrieben, wie eine groß angelegte Netzwerk-Meta-Analyse randomisierter kontrollierter Studien mit mehr als 116.000 Patienten und mehr als 115.000 Patientenjahren im Rahmen des Follow-ups belegt.<sup>6</sup> Dabei zeigte sich, dass Naproxen im Vergleich zu Placebo nicht mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt oder kardiovaskulären Tod assoziiert ist.

## MAGENSCHUTZ UNTER NSAR-THERAPIE DURCH CO-MEDIKATION EINES PROTONENPUMPENHEMMERS (PPI)

Aufgrund des gastrointestinalen Risikos unter NSAR-Therapie sind präventive Maßnahmen von hoher Relevanz. Protonenpumpenhemmer (PPIs) bewirken eine effektive intragastrale Säuresuppression und stellen aufgrund ihrer guten Wirksamkeit und Verträglichkeit die Standardtherapie zur Prävention gastrointestinaler Schäden dar.<sup>7</sup> Die Kombination von NSAR mit einem PPI ist eine effektive Intervention, um NSAR-assoziierte Ulzerationen bei Risikopatienten zu verhindern.

In Österreich wird eine Magenschutztherapie als präventive Maßnahme bei Therapie mit traditionellen NSAR für Risikogruppen (Alter >65 Jahre; Ulkus-Anamnese; Kombination von Corticosteroiden und NSAR; erhöhtes Blutungsrisiko, z. B. durch Antikoagulantientherapie) empfohlen.<sup>2,8</sup> Die protektive Begleitmedikation mit einem PPI ist gemäß rezenten Studiendaten für alle Patienten unter NSAR-Therapie inklusive jener mit geringem Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen mit einem klinischen Nutzen assoziiert und gilt zudem als kosteneffektiv.<sup>3</sup> Dies könnte in künftigen Richtlinien zur gastroprotektiven Begleittherapie in Form eines entsprechend erweiterten Indikationsspektrums berücksichtigt werden. Ein zusätzlicher Vorteil der PPI-Co-Medikation ist die Linderung der unter NSAR häufig auftretenden gastrointestinalen Beschwerden wie Bauchschmerzen, Sodbrennen oder Sauerreflux, wodurch in vielen Fällen eine Weiterführung der NSAR-Therapie sowie eine Verbesserung der Lebensqualität ermöglicht werden.<sup>9,10</sup>

Esomeprazol zählt zu den am meisten verwendeten PPIs und erreicht sowohl in der Dosierung von 40mg/Tag als auch von 20mg/Tag die stärkste intragastrale Säuresuppression mit einer signifikant längeren Säurekontrolle (pH>4) im Vergleich zu den anderen verfügbaren PPIs in vergleichbaren Dosierungen.<sup>11,12</sup> Bei Einnahme von NSAR führt der Magenschutz mit Esomeprazol auch bei Hochrisikopatienten zu einer signifikanten Risikoreduktion hinsichtlich der Entwicklung von gastroduodenalen Ulzera.<sup>10</sup>

In der Praxis werden gastroprotektive Therapien bei NSAR-Gabe jedoch selbst bei Risikopatienten häufig nicht oder nur in unzureichender Dosierung verordnet.<sup>13,14</sup> Darüber hinaus besteht bei Magenschutztherapie oft eine schlechte Patientencompliance, die zu einer Beeinträchtigung des Behandlungserfolgs führt.<sup>15</sup>

Generell kann bei Patienten mit chronischen Erkrankungen durch medikamentöse Fixkombinationen eine Verbesserung der Compliance im Vergleich zu den entsprechenden Einzelverordnungen erreicht werden, wie eine Metaanalyse mit mehr als 20.000 Patienten bestätigt.<sup>16</sup> Der Einsatz von Fixkombinationen zur Verbesserung der Compliance ist insbesondere für jene PatientInnen-Gruppen relevant, bei denen eine hohe tägliche Tablettenzahl zu schlechter Compliance führt, wie dies bei PatientInnen unter NSAR-Therapie häufig der Fall ist. Die Fixkombination eines PPI mit einem NSAR in einer Tablette stellt eine geeignete Strategie dar, um einen sicheren Magenschutz zu gewährleisten und dabei das Problem der Non-Compliance durch eine entsprechend medikamentöse Formulierung zu umgehen.<sup>3,17</sup>

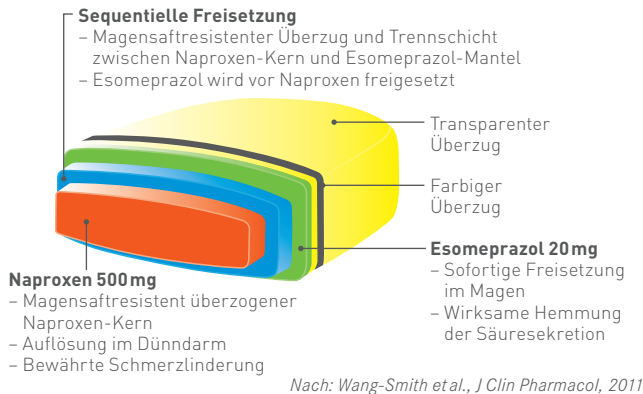
## ANALGETISCHE THERAPIE MIT DER FIXKOMBINATION NAPROXEN/ESOMEPRAZOL (VIMOVO™)

Vimovo™ ist ein Fixkombinationspräparat aus Naproxen 500mg und Esomeprazol 20mg, welches aufgrund des speziellen Tablettenaufbaus mit magensaftresistentem Überzug und Trennschicht zwischen Naproxen-Kern und Esomeprazol-Mantel eine sequenzielle Freisetzung der beiden Wirkstoffe ermöglicht<sup>18</sup> (Abbildung 2). Während das filmbeschichtete Esomeprazol auf Grund der unmittelbaren Freisetzung schnell resorbiert wird, so

dass die Plasmakonzentration bereits nach ca. 30–45 Minuten ein Maximum erreicht, und so zu einem Anstieg des pH-Werts im Magen führt, erfolgt die Freisetzung von Naproxen mit Verzögerung, weil die magensaftresistente Beschichtung verhindert, dass der Wirkstoff bereits im Magen freigesetzt wird.

## ABBILDUNG 2

Tablettenaufbau von Vimovo™ (Naproxen 500mg + Esomeprazol 20mg) mit Trennschicht zwischen Naproxen-Kern und Esomeprazol-Mantel (sequenzielle Wirkstoff-Freisetzung)



Naproxen interagiert nicht mit Acetylsalicylsäure (ASS), so dass die kardioprotektive Wirksamkeit von ASS erhalten bleibt. Bei entsprechender Indikation soll die Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (AA <325mg/Tag) und NSAR gemeinsam, also auch mit Vimovo™, weitergeführt werden.<sup>2</sup>

## Indikationen von Vimovo™

Vimovo™ ist seit 2011 zugelassen zur symptomatischen Behandlung von **Arthrose, rheumatoider Arthritis und ankylosierender Spondylitis** bei Patienten mit einem Risiko zur Entstehung gastrischer und/oder duodenaler Ulzera, die durch NSAR hervorgerufen werden können, und bei denen eine Therapie mit geringeren Dosierungen von Naproxen oder anderer NSAR als nicht ausreichend erachtet wird.

Aufgrund der verzögerten Freisetzung von Naproxen ist Vimovo™ zur Behandlung chronischer Schmerzen empfohlen. Verschlechterungen von Arthrose, rheumatoider Arthritis oder ankylosierender Spondylitis im Sinne von Schüben können jedoch mit Vimovo™ behandelt werden.

**Vimovo™ ist in der Grünen Box des österreichischen Erstattungscodelex gelistet und somit frei verschreibbar.**

## Verbesserte Verträglichkeit im oberen Gastrointestinaltrakt unter der Fixkombination Naproxen/Esomeprazol (Vimovo™)

Gemäß zwei randomisierten, doppelblinden Studien (PN400-301, -302) über jeweils sechs Monate führt die Fixkombination Naproxen/Esomeprazol bei Risikopatienten mit positiver Ulkus-Anamnese zu einem signifikant geringeren Risiko für das Auf-

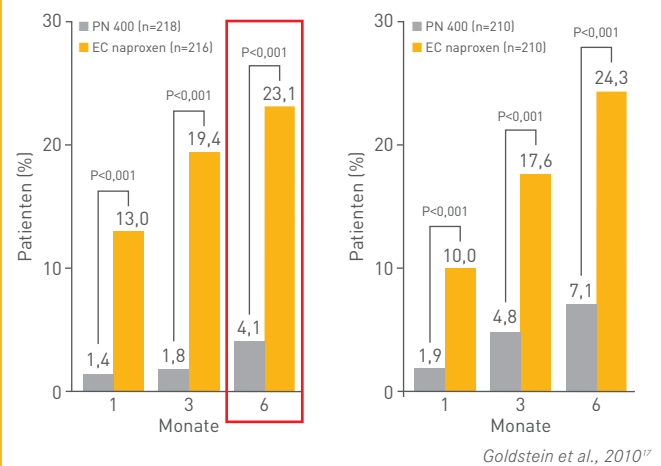
treten von Magenulzera im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Naproxen.<sup>17</sup> Signifikante Unterschiede anhand der kumulativen Inzidenzraten von Magenulzera wurden bereits nach einem Monat verzeichnet, wobei die signifikante Risikoreduktion über die restliche Studiendauer aufrecht erhalten wurde (Abbildung 3). Nach sechs Monaten lag der Anteil der Patienten mit Magenulcus unter Naproxen/Esomeprazol vs. Naproxen bei 4,1% vs. 23,1% (p<0,001; Studie PN400-301) bzw. 7,1% vs. 24,3% (p<0,001; Studie PN400-302). Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 82,3% bzw. 70,8%.

Die durch die Fixkombination erreichte Risikoreduktion war unabhängig davon, ob die Patienten ASS in niedriger Dosierung (≤325mg/Tag) einnahmen oder nicht. Generell zeigte Naproxen/Esomeprazol im Vergleich zur alleinigen Naproxen-Therapie eine signifikant bessere Verträglichkeit im Hinblick auf die Inzidenz NSAR-assoziiertes unerwünschter Ereignisse im oberen GI-Trakt und führte dadurch auch zu weniger nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen.<sup>17</sup>

Auf die Nebenwirkungen von NSAR auf den unteren GI-Trakt hat die Gabe von PPI keinen Effekt, daher ist durch Vimovo™ in dieser Hinsicht auch keine Risikoreduktion zu erwarten.

## ABBILDUNG 3

Kumulative Inzidenz von Magenulzera unter der Fixkombination Naproxen/Esomeprazol (Vimovo™) im Vergleich zur alleinigen Naproxen-Therapie



## Einsatz von Vimovo™ aus ökonomischer Sicht

Vorliegende Studiendaten deuten darauf hin, dass die Kombination eines NSAR mit einem PPI in allen Patientengruppen, einschließlich jenen mit geringem gastrointestinales Risiko, eine kosteneffektive Therapie darstellt.<sup>3</sup> Durch den Einsatz einer NSAR/PPI-Fixkombination wird die Kosteneffektivität dieser Kombinationstherapie gesteigert, da die durch unzureichende Compliance bedingten Kosten vermieden werden können.

Aus Sicht der Patienten ist die Fixkombination von Naproxen/Esomeprazol im Vergleich zu den Einzelverordnungen mit einem ökonomischen Vorteil assoziiert, da für Schmerztherapie und Ulkusprophylaxe nur noch eine Rezeptgebühr erforderlich ist.

## Dosierung und Anwendung von Vimovo™

Die empfohlene Dosis von Vimovo™ beträgt 2-mal täglich 1 Tablette mit Naproxen 500 mg und Esomeprazol 20 mg (Tagesdosis 1000 mg Naproxen, 40 mg Esomeprazol), womit über den Tag gleichförmige Serumspiegel von Naproxen erreicht werden. Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nieren- und Leberfunktionsstörungen sollte Vimovo™ mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit schweren Nieren- und Leberfunktionsstörungen ist Vimovo™ kontraindiziert.

Vimovo™ sollte mindestens eine halbe Stunde vor den Mahlzeiten eingenommen werden, da durch Nahrung die Resorption von Naproxen verzögert und das Ausmaß der Resorption von Esomeprazol signifikant reduziert wird.

Bei der Verordnung von Vimovo™ bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ist entsprechende Vorsicht geboten.

**FACHKURZINFORMATION: Bezeichnung des Arzneimittels:** Vimovo™ 500 mg/20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Naproxen und Esomeprazol. **ATC Code:** M01AE52. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 500 mg Naproxen und 20 mg Esomeprazol (als Magnesium Trihydrat). Vimovo enthält sehr geringe, nicht konservierende Spuren von 0,02 mg Methyl-para-hydroxybenzoesäure und 0,01 mg Propyl-para-hydroxybenzoesäure. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Povidon K90, Silizium, kolloidales wasserfreies Siliziumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, E172 (gelb), Macrogol 8000, Methacrylsäureethylacrylat Copolymer (1:1) Dispersion, Methyl-para-hydroxybenzoesäure E218\*, Polydextrose, Polysorbit 80, Propyl-para-hydroxybenzoesäure E216\*, Natriumdodecylsulfat, Titandioxid E171, Triethylcitrat. Drucktinte: Hypromellose, Eisenoxid E172 (schwarz), Propylenglycol. \*Diese Konservierungsmittel sind in einer Filmbeschichtungs-Mischung enthalten und sind im Endprodukt nur in sehr geringen, nicht-funktionellen Dosierungen enthalten. **Anwendungsgebiete:** Symptomatische Behandlung von Arthrose, rheumatoider Arthritis und ankylosierender Spondylitis bei Patienten mit Risiko zur Entstehung von gastrischen und/oder duodenalen Ulcera, die durch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) hervorgerufen werden können, und bei welchen eine Behandlung mit geringeren Dosierungen Naproxen oder anderer NSAR als nicht ausreichend erachtet wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Naproxen, Esomeprazol, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile. Asthma, Urticaria oder allergische Reaktionen, in Folge der Anwendung von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR in der Krankengeschichte. Drittes Trimester der Schwangerschaft. Schwere Leberfunktionsstörungen, Schenck-Herzinsuffizienz. Schwere Nierenfunktionsstörungen. Aktive peptische Ulzerationen. Gastrointestinale Blutungen, zerebrovaskuläre Blutungen oder andere Blutungsstörungen. Vimovo darf nicht gemeinsam mit Atazanavir und Nelfinavir angewendet werden. **Inhaber der Zulassung:** AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand:** September 2011. **Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B. Austria Codex) zu entnehmen.**

## LITERATUR

1. Woolf AD, Erwin J, March L. The need to address the burden of musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26:183–224
2. Rintelen B, Brezinschek HP, Sautner J, Herold M, Leeb BF. Update von 10 Empfehlungen zur Therapie mit NSAR. *Akt Rheumatol* 2010; 35:260–265
3. Bolten WW. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and proton pump inhibitors in combination for rheumatic diseases. *Orthopedic Research and Reviews* 2010; 2:75–84
4. Vetter G. A comparison of naproxen and diclofenac sodium in the treatment of osteoarthritis in elderly patients. *The British Journal of Clinical Practice* 1985; 39:276–281
5. Kolodny AL. Two double blind trials of diclofenac sodium with aspirin and with naproxen in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988; 15:1205–11
6. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086
7. Malfertheiner P, Bellutti M. Ulkuskrankheit – Klinische Bewertung 2006. *Internist* 2006; 47:588, 590–595
8. [Arznei & Vernunft, 2003] Initiative Arznei & Vernunft: Magenkrank. 2. Ausgabe, Jänner 2003
9. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:701–710
10. Gschwantler M, Weiss W, et al. Stellenwert von Protonenpumpenhemmern unter besonderer Berücksichtigung von Esomeprazol. *Fragen aus der Praxis*, 2. Auflage. Update – Internationale Zeitschrift für ärztliche Fortbildung Nr. 9, März 2009

## ZUSAMMENFASSUNG

- Um Schädigungen des oberen GI-Traktes unter einer NSAR-Therapie zu verhindern, ist bei Risikopatienten die Gabe eines Magenschutzpräparates – vorzugsweise eines Protonenpumpenhemmers (PPI) – erforderlich, wobei auch Patienten mit niedrigem Risiko von einem Magenschutz profitieren können.<sup>3</sup>
- Die Fixkombination Naproxen/Esomeprazol (Vimovo™) vereint die Therapie eines bewährten NSAR mit dem potenten PPI in einer Tablette. Aufgrund des integrierten Magenschutzes der Fixkombination wird verhindert, dass auf die Einnahme des PPI vergessen wird, und somit wird die oft unzureichende Adhärenz im Rahmen der PPI-Therapie optimiert.
- Im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Naproxen zeigt Vimovo™ eine signifikant verbesserte Sicherheit und Verträglichkeit im Hinblick auf die Entwicklung von Magenulzera und anderer unerwünschter Ereignisse im oberen, nicht aber im unteren Gastrointestinaltrakt.<sup>17</sup>
- Naproxen weist im Vergleich zu anderen NSAR ein zumindest gleiches, wenn nicht günstigeres kardiovaskuläres Sicherheitsprofil auf.<sup>6</sup>
- Bei entsprechender Indikation soll bei Gabe von Vimovo™ niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS ≤ 325 mg/Tag) weiter eingenommen werden. Bei Einnahme von Naproxen und ASS-Therapie wird der kardioprotektive Effekt von ASS nicht beeinträchtigt.

11. Röhss K, Lind T, Wilder-Smith C. Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms. *Eur J Clin Pharmacol* 2004a; 60:531–539
12. Röhss K, Wilder-Smith C, Naucle E, et al. Esomeprazole 20mg provides more effective intragastric acid control than maintenance-dose rabeprazole, lansoprazole or pantoprazole in healthy volunteers. *Clin Drug Investig* 2004b; 24:1–7
13. Laine L, Connors L, Griffin MR, et al. Prescription rates of protective co-therapy for NSAID users at high GI risk and results of attempts to improve adherence to guidelines. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:767–74
14. Targownik LE, Metge CJ, Leung S. Underutilization of gastroprotective strategies in aspirin users at increased risk of upper gastrointestinal complications. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:88–96
15. Goldstein JL, Howard KB, Walton SM, et al. Impact of adherence to concomitant gastroprotective therapy on nonsteroidal-related gastroduodenal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1337–45
16. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120:713–719
17. Goldstein JL, Hochberg MC, Fort JG, et al. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:401–413
18. Wang-Smith L, Fort J, Zhang Y, Sostek M. Pharmacokinetics and relative bioavailability of a fixed-dose combination of enteric-coated naproxen and non-enteric-coated esomeprazole magnesium. *J Clin Pharmacol* 2012; 52:670–80

## IMPRESSUM:

AM Plus Initiative für Allgemeinmedizin und Gesundheit  
Dr. Erwin Rebhandl, Univ.-Prof. Dr. Manfred Maier  
Anschrift: Lazarettgasse 19/OG 4, 1090 Wien  
Telefon: 01/409 52 01, E-Mail: office@amplusgesundheit.at  
Web: www.amplusgesundheit.at

MIT FREUNDLICHER UNTERSTÜTZUNG VON:

AstraZeneca 