

## **Stellungnahme Bayer Vital zur Einschätzung von Stiftung Warentest Kombinationspräparate wie Aspirin Complex seien in der Behandlung von Erkältungen nicht sinnvoll**

Aspirin® Complex ist ein modernes und nach gültigen medizinisch wissenschaftlichen Erkenntnissen und klinischen Studien zugelassenes Arzneimittel *zur symptomatischen Behandlung von Schleimhautschwellung der Nase und Nebenhöhlen bei Schnupfen (Rhinosinusitis) mit Schmerzen und Fieber im Rahmen einer Erkältung bzw. eines grippalen Infektes.*

Die klinischen und nicht-interventionellen Studien mit Aspirin® Complex belegen **die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit** des Präparates. Aspirin® Complex ist das derzeit einzige Kombinationspräparat aus Acetylsalicylsäure (ASS) und Pseudoephedrin (PSE), dessen überzeugende klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit in insgesamt drei klinischen Studien dokumentiert und durch drei weitere nicht-interventionelle Studien unter Alltagsbedingungen bestätigt wurde.

Es ist für Bayer vollkommen unverständlich aus welchen Gründen internationale und nach allen gültigen wissenschaftlichen Standards durchgeführte Studien zu Aspirin® Complex von der Stiftung Warentest missachtet oder als vermeintlich unzureichend dargestellt werden.

Die Zulassung von Aspirin® Complex basiert auf **zwei großen, doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Studien bei insgesamt 1289 Patienten** mit Infektionen der oberen Luftwege (Erkältung). Eine weitere Studie wurde gemäß der EU-Guideline für Kombinationsprodukte durchgeführt und bestätigt erneut die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Präparates.

**Loose et al.** (*Loose I, Winkel M. Clinical, Double-blind, Placebo controlled Study Investigating the Combination of Acetylsalicylic Acid and Pseudoephedrine for the Symptomatic Treatment of Nasal Congestion Associated with Common Cold. Arzneimittelforschung 2004; 54(9): 513-521.*) hat die Wirksamkeit bei 645 Patienten mit mittelstarker bis starker Nasenverstopfung geprüft. Zum Einsatz kamen entweder 1 Beutel Aspirin® Complex mit 500 mg ASS und 30 mg PSE, 2 Beutel Aspirin® Complex, 1.000 mg Paracetamol in Kombination mit 60 mg Pseudoephedrin oder Placebo. In dieser Studie zeigten sich **alle drei Verum-Medikationen dem Placebo für das Zielkriterium „Ausmaß der Nasenverstopfung“ signifikant überlegen**. Hier wurde eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 6 Stunden gezeigt. Signifikante Wirkeffekte gegenüber Placebo ließen sich nach ca. 30-45 Minuten beobachten. Alle drei Verum-Präparate waren bei den begleitenden Gliederschmerzen nach 2 Stunden signifikant wirksamer als Placebo.

In der zweiten Studie (*Schachtel BP, Voelker M, Sanner KM, Gagney D, Bey M, Schachtel EJ, Becka, M. Demonstration of the Analgesic Efficacy and Dose-Response of Acetylsalicylic Acid With Pseudoephedrine. J Clin Pharmacol 2010; 50(12): 1429-1437*) wurde die Wirksamkeit bei 640 Patienten mit mittelstarken **bis starken Halsschmerzen** geprüft. Zum Einsatz kamen die gleichen Präparate/ Dosierungen wie in der Studie von Loose et al.

**Alle drei Verum-Medikationen erwiesen sich** bezüglich der Schmerzreduktion über einen Zeitraum bis zu 6 Stunden als **signifikant überlegen gegenüber Placebo**. Zwei Beutel Aspirin® Complex waren signifikant wirksamer als ein Beutel Aspirin® Complex und auch als

die Paracetamol-Kombination. Bereits nach ca. 20 Minuten ergaben sich für Aspirin® Complex signifikante Wirkeffekte gegenüber Placebo.

Des Weiteren wurden signifikante Effekte gegenüber Placebo nach 2 Stunden für eine Vielzahl von weiteren Erkältungssymptomen beobachtet, z. B. Kopfschmerzen, Ohrenschmerzen, Gliederschmerzen, fieberhafte Beschwerden und Stirnhöhlendruckschmerzen.

In beiden Studien gab es keine schwerwiegenden Nebenwirkungen. Die Häufigkeit von arzneimittelbezogenen Nebenwirkungen insgesamt lag unter Aspirin® Complex auf einem ähnlich niedrigen Niveau wie unter der Paracetamol/Pseudoephedrin-Kombination.

Die Studie von Eccles et al. (*Eccles R, Voelker M. Analgesic and decongestant efficacy of the combination of aspirin with pseudoephedrine in patients with symptoms of upper respiratory tract infection. Clinical Pharmacology in Drug Development 2013; 3(2): 118-125 ; DOI: 10.1002/cpdd.39*) erfüllt die strengen Kriterien der EU Guideline (*European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. DocRef CPMP/EWP/240/95 Rev1. London 19 February 2009*) für fixe Arzneimittelkombinationen.

In der **vierarmigen Studie mit insgesamt 833 Patienten** wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination aus 1000 mg Acetylsalicylsäure (ASS) und 60 mg Pseudoephedrin (PSE) auf die Symptome Schmerz (Kopf- und Halsschmerzen) und nasale Kongestion (behinderte Nasenatmung durch Schleimhautschwellung) hin untersucht.

Bezüglich der beiden primären Zielparameter ergab **sich eine statistisch signifikante Überlegenheit der Kombination aus 1000 mg ASS plus 60 mg PSE gegenüber der Monosubstanz PSE oder Placebo** in Bezug auf die Schmerzreduktion innerhalb von vier Stunden nach Einnahme der ersten Dosis.

Darüber hinaus konnte eine **signifikante Überlegenheit gegenüber ASS oder Placebo in Bezug auf eine Reduktion des nasalen Atemwegwiderstandes dargestellt werden.**

Die Art und Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse entsprachen dem bekannten Nebenwirkungsprofil; kein schweres unerwünschtes Ereignis wurde auf die Einnahme der Studienmedikation zurückgeführt. Insgesamt wurden bei 15,7 % der Patienten, die mit Aspirin® Complex behandelt worden waren, unerwünschte Ereignisse festgestellt. Die Häufigkeiten in den anderen Studiengruppen betragen 11,3 % unter ASS, 11,8 % unter PSE und 11,6 % unter Placebo.

Die Daten belegen **überzeugend die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Aspirin® Complex** bei Schnupfen und einer Vielzahl weiterer erkältungsbedingter Schmerzsymptome und Fieber.

Im Rahmen der **Forschung nach der Zulassung** wurden drei apotheken-basierte nicht-interventionelle Studien unter Alltagsbedingungen durchgeführt, die ebenfalls Verträglichkeit und Wirksamkeit des Produktes an großen Patientenkollektiven belegen.

An der ersten Studie (*Gessner U, Petersen-Braun M. AWB Aspirin Complex . Bewährt gegen Halsweh, Schnupfen und erkältungsbedingte Schmerzen. Pharm Ztg 2005; 150 (38): 35-40.*) nahmen 974 Erkältungspatienten teil, die ihre Erkrankung im Rahmen der

Selbstmedikation behandelten und dazu in der Apotheke Aspirin® Complex kauften. Bereits 15 Minuten nach der Einnahme von Aspirin® Complex begannen sich die Symptome Schnupfen, Halsschmerzen, Kopf- und Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit und Fieber zu bessern.

Eine rasche und deutliche Linderung der Beschwerden war insbesondere bei Patienten mit starken und sehr starken Symptomen zu verzeichnen. Insgesamt bewerteten nahezu 90% der Befragten die Wirksamkeit des Prüfpräparates als „gut“ oder „sehr gut“. Die durchschnittliche Wirkdauer betrug etwa vier bis sechs Stunden.

Während sich vor der Einnahme von Aspirin® Complex nur etwa 10% der Studienteilnehmer nicht in ihren Tagesaktivitäten beeinträchtigt fühlten, waren zwei Stunden nach der Applikation 90% der Erkälteten nicht mehr eingeschränkt. Der Anteil der stark Beeinträchtigten sank auf 2,2%. Auch bei der Verträglichkeit konnte die Kombination punkten: Etwa 82% der Befragten bewerteten die Verträglichkeit als sehr gut oder gut.

**Grunthal et al.** hat in der **Studie** (*Grunthal S, Gessner U. Symptomatische Therapie von Erkältungskrankheiten mit Kombinationspräparaten. Pharm Ztg 2008; 153 (4): 230-237.*) Aspirin® Complex mit einer Kombination aus vier Wirkstoffen (Kapsel mit 200mg Paracetamol, 25 mg Coffein, 2,5 mg Chlorphenaminmaleat und 150 mg Vitamin C) verglichen.

Vor der ersten Einnahme war der Gesamtscore der 16 Erkältungssymptome (max. 64 Punkte) in beiden Gruppen etwa gleich hoch (Aspirin® Complex  $24,25 \pm 10,63$  Punkte; Vergleichsmedikation  $24,17 \pm 10,63$ ). Zwei Stunden nach der Einnahme lag der Gesamtscore bei Aspirin® Complex bei  $9,14 \pm 7,88$  Punkten und in der Vergleichsgruppe bei  $12,28 \pm 9,11$  Punkten.

Während der zweistündigen Beobachtungsperiode lag der Gesamtscore unter Aspirin® Complex immer niedriger als unter dem Vergleichspräparat. **88% der Anwender beurteilten die Wirksamkeit von Aspirin® Complex als gut oder sehr gut**, beim Vergleichspräparat waren es 83,8% (subjektive Beurteilung der Wirksamkeit auf einer vierstufigen Skala). Die subjektive Beurteilung der Verträglichkeit war in beiden Gruppen etwa gleich: bei Aspirin® Complex beurteilten 92,4% und beim Vergleichspräparat 94,6% der Patienten die Verträglichkeit als sehr gut oder gut.

**Theurer et al.** (*Theurer C, Gessner U. Zufriedene Patienten bei der Selbstmedikation von Erkältungsbeschwerden. In: Pharm Ztg (2011): 156. Jahrgang: 56-61.*) bestätigten 2011 die Ergebnisse der beiden anderen Studien. Insgesamt konnten 1053 Fragebögen analysiert werden. Ausgewertet wurde u. a. der Rückgang von 7 typischen Erkältungssymptomen über einen Zeitraum von 2 Stunden nach der Anwendung des Präparates.

Eine **deutliche Beschwerdelinderung wurde bereits nach 30 Minuten evident**. Dies wurde erstmals auch für eine (bis zu) sechsmalige Einnahme dokumentiert. 90,3% der Patienten beurteilten die Wirksamkeit und 91,9% die Verträglichkeit von Aspirin® Complex als sehr gut oder gut. Eine hohe Patientenzufriedenheit wurde zudem mit einem speziellen, validierten Fragebogen (TSQM) ermittelt.

Bei Aspirin® Complex handelt es sich um eine sinnvolle Kombination, da im Rahmen einer Erkältung Schnupfen sowie Kopf-, Hals- und Gliederschmerzen und teilweise auch Fieber über einige Tage gleichzeitig auftreten. Die Anwendung eines Analgetikums und eines

Dekongestivums wird von der European Rhinologic Society in ihrer Leitlinie (*Fokkens WJ et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. Rhinology 2012; 50(Suppl.23):1-298*) zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung der akuten Rhinosinusitis empfohlen.

Durch die Kombination der Wirkstoffe ASS und Pseudoephedrin können drei wichtige Erkältungssymptome – Schnupfen, Schmerzen und Fieber – gleichzeitig und wirkungsvoll mit nur einem Präparat behandelt werden.

Hinzu kommt, dass das in Aspirin Complex eingesetzte systemisch wirkende Schnupfenmittel Pseudoephedrin im Gegensatz zu lokal wirkenden bis hoch in die Nasennebenhöhlen wirken und so eine gute Belüftung herstellen kann – ein entscheidender Pluspunkt zum Nasenspray oder Nasentropfen.

Selbstverständlich sollte Aspirin® Complex nicht angewendet werden, wenn lediglich einzelne Symptome, wie z. B. nur Kopfschmerzen oder nur Schnupfen bestehen. Kombinationen wie z.B. Aspirin Complex müssen während der Zulassung zwingend auf mögliche Interaktionen zwischen den Wirkstoffen geprüft werden. Bei einer freien Kombination erfolge das möglicherweise nicht. Wechselwirkungen, die dann bei freien Kombinationen auftreten können, sind deshalb nicht ausgeschlossen.