

Nicht für US- und UK-Medien bestimmt

Meilensteine:

Aspirin™: Triumphzug einer Erfolgsmarke

- **400 v. Chr.:** Hippokrates berichtet über die Verwendung von Weidenrinde zur Linderung von Fieber und Schmerzen.
- **1897:** In den Bayer-Laboren in Wuppertal gelingt es dem Chemiker Dr. Felix Hoffmann erstmals, die Acetylsalicylsäure, den Wirkstoff von Aspirin™, in chemisch reiner und haltbarer Form zu synthetisieren.
- **1899:** Aspirin™ wird in das Handelsregister eingetragen. Es kommt zunächst als Pulver auf den Markt. Abgefüllt in Glasflaschen zu 250 Gramm liefert Bayer das Arzneimittel an die Apotheken. Dort wird eine Menge von 500 Milligramm des Pulvers abgemessen und in kleinen Papiertütchen an die Patienten abgegeben. Bereits ein Jahr später vermarktet Bayer das Analgetikum als eines der ersten Medikamente überhaupt in der klassischen Tablettenform.
- **1900:** Aspirin™ ist nun auch in Japan erhältlich.
- **1901:** Aspirin™ kommt in Brasilien auf den Markt.
- **1909:** Nach nur zehn Jahren erzielt Bayer etwa 30 Prozent seines Aspirin-Umsatzes in den USA. Die Marke Aspirin™ ist dort eines der zehn am häufigsten verschriebenen Medikamente.
- **1915:** Aspirin™ ist jetzt rezeptfrei erhältlich und wird zum „Bestseller“ in den USA.
- **1918:** Der Ausgang des 1. Weltkrieges bremst das Unternehmen zunächst aus: Aufgrund des Versailler-Verträge wird Bayer das Patent in den USA aberkannt und das ausländische Vermögen samt neuem Aspirin™-Produktionswerk beschlagnahmt. Sterling Winthrop (damals Sterling Drug) kauft das vom Staat versteigerte Unternehmen für 5,3 Millionen Dollar.
- **1924:** Überall auf der Welt wird auf Fahrzeugen für Aspirin™ geworben.
- **1948:** Der kalifornische Hausarzt Dr. Lawrence Craven beobachtet eine geringere Herzinfarkt-Rate bei mehreren hundert seiner Patienten, denen er Acetylsalicylsäure empfohlen hat. Seine Ergebnisse werden zwei Jahre später im Fachblatt „Annals of

Western Medicine & Surgery“ veröffentlicht, doch sie stoßen zunächst auf kein Interesse.

- **1949:** Aspirin™ wird 50 Jahre alt. Ein Jahr später taucht das Medikament als meistverkauftes Schmerzmittel erstmals im Guinness Buch der Rekorde auf.
- **1950:** Die US-amerikanische Ärztekammer (American Medical Association) veröffentlicht eine Mitteilung, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure als Analgetikum bestätigt.
- **1969:** Eine Schachtel mit dem Aspirin-Wirkstoff fliegt an Bord der Raumfähre Apollo 11 zum Mond.
- **1971:** Der britische Pharmakologe Sir John R. Vane entschlüsselt das Wirkprinzip der Acetylsalicylsäure. Er stellt fest, dass die Substanz die Bildung von Prostaglandinen im Körper hemmt, was die analgetischen, antipyretischen und anti-inflammatorischen Effekte erklären.¹ Im gleichen Jahr veröffentlichen die Forscher J. B. Smith und A. L. Willis erste Hinweise auf die blutverdünnenden Eigenschaften der Acetylsalicylsäure: Durch die Hemmung der Prostaglandin-Synthese in den Blutplättchen wird die Gerinnung verhindert.²
- **1971:** Aspirin™ Plus C kommt in Deutschland auf den Markt. Die Sprudeltablette ist schneller wirksam als die herkömmliche Tablette, was zum Teil auf die Puffersubstanzen zurückzuführen ist.
- **1977:** Eine amerikanische Studie belegt erstmals, dass Acetylsalicylsäure bei bestimmten Patienten einem Schlaganfall vorbeugen kann.³ Im gleichen Jahr stellt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) ihre „Liste der unentbehrlichen Arzneimittel“ vor. Der Aspirin™-Wirkstoff ist dort als Analgetikum aufgeführt.
- **1978:** Das renommierte Fachblatt „New England Journal of Medicine“ veröffentlicht die Canadian Cooperative Study. Die Ergebnisse zeigen, dass der Aspirin™-Wirkstoff die Prävalenz transitorischer ischämischer Attacken (TIA), Schlaganfall oder Tod erheblich verringern kann.⁴
- **1982:** Der britische Pharmakologe Vane erhält für seine Entdeckung des Wirkmechanismus der Acetylsalicylsäure den Nobelpreis für Medizin. Er konnte

¹ Flower R, Gryglewski R, Herbaczyńska-Cedro K et al. Effects of anti-inflammatory drugs on prostaglandin biosynthesis. *Nat New Biol* 1972;238(82):104–106.

² Smith JB et Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nat New Biol* 1971;231(25):235–237.

³ Genton E, Barnett HJ, Fields WS et al. XIV. Cerebral ischemia: the role of thrombosis and of antithrombotic therapy. Study group on antithrombotic therapy. *Stroke* 1977;8(1):150–175.

⁴ A randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in threatened stroke. The Canadian Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1978 Jul 13;299(2):53–59.

nachweisen, dass die anti-inflammatorischen Eigenschaften der Acetylsalicylsäure auf die Hemmung von Prostaglandinen im Körper zurückzuführen sind.

- **1983:** Die bahnbrechende Studie „Veterans Administration Cooperative Study“ (VACS) wird veröffentlicht. Die Ergebnisse zeigen, dass Acetylsalicylsäure das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit instabiler Angina senken kann.⁵
- **1985:** Die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA erteilt die Zulassung für Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe eines Herzinfarkts bei Patienten, die bereits ein erstes kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben.
- **1988:** Die Ergebnisse der British Doctors' Trial (BDT)⁶ werden veröffentlicht. Sie weisen darauf hin, dass die Inzidenz transitorischer ischämischer Attacken bei Patienten signifikant niedriger ist, wenn sie regelmäßig Acetylsalicylsäure einnahmen.
- **1988:** Anfang des Jahres veröffentlicht die Antiplatelet Trialists' Collaboration die Ergebnisse einer Meta-Analyse. Sie zeigt, dass die Acetylsalicylsäure das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses signifikant senkt.⁷ Im weiteren Jahresverlauf werden die Ergebnisse der Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) vorgestellt. Laut den Forschern verringert die Acetylsalicylsäure das Risiko, an einem akuten Herzinfarkt zu sterben, wenn sie während des Infarkts oder 30 Tage danach eingenommen wird.⁸
- **1989:** Eine weitere Studie, die Physicians' Health Study (PHS)⁹, zeigt eine eindeutige Reduktion des Risikos für einen Herzinfarkt bei gesunden männlichen Probanden, die Acetylsalicylsäure einnahmen. Die PHS wurde frühzeitig abgebrochen, da die Todesrate bei den Acetylsalicylsäure-Patienten wesentlich geringer ausfiel als unter den Placebo-Patienten.
- **1990:** Die American Heart Association empfiehlt niedrig dosierte Acetylsalicylsäure als Therapie, um das Risiko eines wiederholten Herzinfarktes bei Patienten mit einer Vorgeschichte für kardiovaskuläre Ereignisse zu senken.

⁵ Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;309(7):396–403.

⁶ Peto R, Gray R, Collins R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J* 1988;296(6618):313–316.

⁷ Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308(6921):81–106.

⁸ ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2(8607):349–360.

⁹ Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321(3):129–135.

- **1990–1992:** Die schwedische RSIC-Studie ist die erste von fünf wichtigen Untersuchungen, die zeigen, dass bereits niedrige Dosen (75 Milligramm) des Aspirin™-Wirkstoffes ausreichen, um das Herzinfarktisiko bei Patienten mit instabiler Angina pectoris um mindestens 50 Prozent zu senken.¹⁰ Im gleichen Zeitraum werden auch die Ergebnisse von Ridker et al.¹¹ sowie die Swedish Angina Pectoris-Studie¹² veröffentlicht. Beide zeigen, dass Acetylsalicylsäure das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Angina senken kann.
- **1992:** Die Acetylsalicylsäure wird als unentbehrliches Medikament zur Thromboseprophylaxe in die WHO-Liste eingetragen. Im gleichen Jahr führt Bayer die Aspirin™ Kautablette ein. Sie ist mit magenfreundlichem Calciumcarbonat gepuffert und kann ohne Wasser eingenommen werden.
- **1993:** Erstmals wird Aspirin™ Protect in Deutschland, in anderen Ländern Aspirin Cardio™, zur Herzinfarkt-Prophylaxe eingeführt. Das Medikament enthält niedrig dosierte Acetylsalicylsäure und wird zur Sekundär-Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Risikopatienten eingesetzt.
- **1995:** Bayer erhält die Gelegenheit, den OTC-Bereich (rezeptfreie Medikamente) von Sterling Winthrop für eine Milliarde US-Dollar zurückzukaufen. So kehrt das in den USA als Bayer™ Aspirin vertriebene Schmerzmittel zum Unternehmen zurück. In Bitterfeld wird einer der modernsten und fortschrittlichsten pharmazeutischen Produktionsbetriebe Europas eröffnet.
- **1997:** Der Aspirin™-Wirkstoff Acetylsalicylsäure feiert seinen 100. Geburtstag.
- **1997:** Die International Stroke Trial wird veröffentlicht. Die Studie berücksichtigt die Daten von fast 20.000 Patienten in 36 Ländern. Die Ergebnisse unterstützen den Einsatz von Acetylsalicylsäure bis zu 48 Stunden nach einem ischämischen Schlaganfall.¹³
- **1998:** Die Thrombosis Prevention Trial (TPT) und die Hypertension Optimal Treatment (HOT) Studien werden veröffentlicht. Sie zählen zu den Untersuchungen, die den Weg für die Zulassung von Aspirin™ in der Primärprävention in mehr als 50 Ländern ebnet. Basierend auf den Ergebnissen empfiehlt die zweite „Joint Task Force of

¹⁰ Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet*. 1990;336(8719):827–830.

¹¹ Ridker PM, Manson JE, Buring JE et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991;114(10):835–839.

¹² The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992;340(8833):1421–1425.

¹³ International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349(9065):1569–1581.

European and Other Societies on Coronary Prevention“¹⁴ niedrig dosierte Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe eines ersten Myokardinfarktes bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko.

- **1998:** Die US-amerikanische Behörde FDA erteilt die Zulassung für Aspirin™ als Medikament für die Sekundärprophylaxe. Ärzte können danach Acetylsalicylsäure verabreichen, um das Risiko eines tödlichen Ereignisses bei Verdacht auf einen Herzinfarkt zu verringern, einem erneuten ischämischen Schlaganfall oder einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) bei Männern und Frauen vorzubeugen, das Risiko eines wiederholten Herzinfarktes oder ischämischen Schlaganfalles zu reduzieren, einem Herzinfarkt und Tod eines Patienten mit stabiler Angina pectoris zu verhindern. Aspirin™ ist auch zugelassen bei revaskularisierenden Eingriffen, wenn Patienten an Erkrankungen leiden, bei der Aspirin™ bereits indiziert ist. Zu diesen Eingriffen zählen beispielsweise ein Herz-Bypass, die perkutane transluminale koronare Angioplastie oder Karotis-Endarterektomie.
- **1998:** Aspirin™ Prevent kommt in Brasilien auf den Markt.
- **1999:** Bayer Aspirin™ Cardio wird auf dem chinesischen Markt eingeführt. Sowohl in China als auch in Spanien ist das Medikament zur Sekundärprophylaxe zugelassen.
- **1999:** Am 6. März 1999, genau 100 Jahre nach der Eintragung des Markennamens „Aspirin“ im Handelsregister, wird ein neuer Guinness-Weltrekord aufgestellt: Der 122 Meter hohe Firmensitz in Leverkusen wird verhüllt und somit zur größten Aspirin™ Schachtel der Welt. Dafür wurden mehr als 22.500 Quadratmeter Stoff eingesetzt.
- **1999:** Im Smithsonian Institution National Museum of Natural History in Washington, USA nimmt Aspirin™ seinen Platz zwischen herausragenden medizinischen Erfindungen wie dem Stethoskop und dem künstlichen Herz ein.
- **2000:** Aspirin™ Migräne kommt auf den deutschen Markt.
- **2001:** Bayaspirin™, ein Medikament zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse, kommt auf den japanischen Markt.
- **2003:** Aspirin™ Complex und Aspirin™ Effect kommen in Deutschland auf den Markt.
- **2003:** In einer weiteren wichtigen Studie, der Primary Prevention Project (PPP) Studie, können Forscher zeigen, dass Acetylsalicylsäure das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Angina pectoris reduzieren kann.¹⁵ Die Studie wurde

¹⁴ Cairns JA, Thérroux P, Lewis HD Jr et al. Antithrombotic agents in coronary artery disease. Chest 1998;114(5 Suppl):611S–633S.

¹⁵ Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. Diabetes Care 2003;26(12):3264–3272.

frühzeitig gestoppt, da interne Analysen bereits auf einen positiven Trend hinwiesen und neue Ergebnisse der TPT- und HOT-Studien ebenfalls den Nutzen einer Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei entsprechenden Risikopatienten erkennen ließen.

- **2004:** Der britische Forscher Professor Derek W. Gilroy entdeckt die entzündungshemmende Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure¹⁶ und leistet somit neben Nobelpreisträger Vane einen weiteren wichtigen Beitrag zur Aufklärung des Wirkmechanismus der Substanz.
- **2005:** Die Women's Health Study wird veröffentlicht. Die randomisierte Studie umfasst Daten aus zehn Jahren mit 40.000 gesunden Probandinnen. Wenn diese jeden 2. Tag niedrig dosierte Acetylsalicylsäure einnahmen, konnte das Risiko für alle schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse wie Herzinfarkt und ischämischer Schlaganfall bei Frauen ab 65 Jahren signifikant gesenkt werden.¹⁷ In der Gesamtpopulation (das Alter der Frauen lag bei 45-55 Jahren) konnte zwar eine Minderung des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall nachgewiesen werden, jedoch gab es keinen signifikanten Nutzen hinsichtlich der Prävention eines ersten Herzinfarktes oder eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses.
- **2007:** Die CLIPS-Studie (Critical Leg Ischaemia Prevention Study) wird veröffentlicht. Sie ist einer der wenigen Studien, die die Prävention kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit untersucht haben. Die Ergebnisse von CLIPS zeigen, dass eine Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure ein erstes vaskuläres Ereignis bei den Patienten verhindern kann.¹⁸
- **2009:** Eine Metaanalyse der Antithrombotic Trialists' Collaboration wird veröffentlicht. Sie berücksichtigt Daten aus sechs prospektiven Primärpräventionsstudien. Die Ergebnisse zeigen eine statistisch signifikante Reduktion ernsthafter vaskulärer oder kardiovaskulärer Ereignisse, durch eine niedrig-dosierte Acetylsalicylsäuretherapie¹⁹. Die Analysen ergaben ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von 2:1 für den niedrig dosierten AspirinTM-Wirkstoff.¹⁹

¹⁶ Paul-Clark MJ, Van Cao T, Moradi-Bidhendi N et al. 15-epi-lipoxin A4-mediated induction of nitric oxide explains how aspirin inhibits acute inflammation. *J Exp Med* 2004;200(1):69–78.

¹⁷ Cook NR, Lee IM, Gaziano JM et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(1):47–55.

¹⁸ Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS) Group, Catalano M, Born G et al. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med* 2007;261(3):276–284.

¹⁹ Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849–1860.

- **2011:** Lanas et al. veröffentlicht eine Metaanalyse aus 67 hauptsächlich EinzeldosisStudien. Daraus geht hervor, dass Acetylsalicylsäure als Analgetikum sicher ist.²⁰ Es konnten keine medikamentenbezogenen schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen oder andere Komplikationen in Zusammenhang mit dem Wirkstoff bei scheinbar gesunden, nicht älteren Populationen ohne bekanntes Risiko für gastrointestinale Komplikationen beobachtet werden.
- **2012:** Eine Studie von Lampl et al. im Journal Headache bestätigt erneut die Wirksamkeit der Acetylsalicylsäure als Primärtherapie bei Migräne oder episodischen Spannungskopfschmerzen. Die Ergebnisse weisen zudem darauf hin, dass die Stärke des Kopfschmerzes vor der Therapie den Erfolg oder das Versagen der Behandlung nicht vorherbestimmen kann.²¹
- **2012:** Aspirin™ ist und bleibt ein beliebtes Medikament: Es zählt zu den umsatzstärksten Marken von Bayer und gehört weltweit zu den Top drei der rezeptfreien Marken-Schmerzmittel.
- **2013:** Eine Metaanalyse von Baron et al. von 78 klinischen Studien bestätigt erneut die Sicherheit von Aspirin zur Schmerzlinderung.²² In der Analyse konnten keine schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen sondern nur leichte, klinisch nicht relevante Nebenwirkungen beobachtet werden.
- **2014:** Bayer bringt in Deutschland und Italien die neue Aspirin™ 500 mg überzogene Tablette auf den Markt, die dort die klassische Tablette ersetzt. Bei der neuen Generation der Aspirin™ Tablette sind die Wirkstoffpartikel der Acetylsalicylsäure um 90 Prozent verkleinert. Zudem enthält die neue Tablette Natriumcarbonat, wodurch der Zerfall der Tablette wie bei einer Brausetablette beschleunigt wird. Beides führt zu einer bis zu sechsmal schnelleren Freisetzung des Wirkstoffes Acetylsalicylsäure und so zu einer doppelt so schnellen deutlich spürbaren Schmerzlinderung im Vergleich zur bisherigen Formulierung.^{23,24}

²⁰ Lanas A, McCarthy D, Voelker M et al. Short-term acetylsalicylic acid (aspirin) use for pain, fever, or colds – gastrointestinal adverse effects: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs R D* 2011;11(3):277–288.

²¹ Lampl C, Voelker M, Steiner TJ. Aspirin is First-Line Treatment for Migraine and Episodic Tension-Type Headache Regardless of Headache Intensity. *Headache* 2012;52:48–56.

²² Baron JA, Senn S, Voelker M et al. Gastrointestinal Adverse Effects of Short term Aspirin use: A Meta-analysis of Published Randomized Controlled Trials. *Drugs in R&D* 2013;13(1):9–16.

²³ Voelker M., Hammer M. *Inflammopharmacology* 2012;20:225-231.

²⁴ Cooper SA., Voelker M., *Inflammopharmacology* 2012;20:225-242.

Ansprechpartner:

Deutschland

Regina Gropp, Tel. +49 214 30-51353, Fax: +49 214 30-51543

E-Mail: regina.gropp@bayer.com

Europa

Patrick Kaiser, Tel. +41 58 272-7616, Fax: +41 58 272-7202

E-Mail: patrick.kaiser@bayer.com

September 2014

Zukunftsgerichtete Aussagen

Diese Presseinformation kann bestimmte in die Zukunft gerichtete Aussagen enthalten, die auf den gegenwärtigen Annahmen und Prognosen der Unternehmensleitung des Bayer-Konzerns bzw. seiner Teilkonzerne beruhen. Verschiedene bekannte wie auch unbekannte Risiken, Ungewissheiten und andere Faktoren können dazu führen, dass die tatsächlichen Ergebnisse, die Finanzlage, die Entwicklung oder die Performance der Gesellschaft wesentlich von den hier gegebenen Einschätzungen abweichen. Diese Faktoren schließen diejenigen ein, die Bayer in veröffentlichten Berichten beschrieben hat. Diese Berichte stehen auf der Bayer-Webseite www.bayer.de zur Verfügung. Die Gesellschaft übernimmt keinerlei Verpflichtung, solche zukunftsgerichteten Aussagen fortzuschreiben und an zukünftige Ereignisse oder Entwicklungen anzupassen.