



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 January 2015
EMA/HMPC/706540/2014
Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)

List of references supporting the assessment of *Hedera helix* L., folium

Draft – revision

The European Medicines Agency acknowledges that copies of the underlying works used to produce this monograph were provided for research only with exclusion of any commercial purpose.

Amara-Mokrane YA, Lehucher-Michel MP, Balansard G, Dumenil G, Botta A. Protective effects of α -hederin, chlorophyllin, and ascorbic acid towards the induction of micronuclei by doxorubicin in cultured human lymphocytes. *Mutagenesis* 1996, 11(2): 161-167

American Academy of Paediatrics. Committee on Drugs. Use of Codeine- and Dextromethorphan-Containing Cough Remedies in Children (RE9722). Policy statement. *Paediatrics* 1997, 99(6): 5 pages. Available at: <http://host.acep.org.tmp3.secure-xp.net/aapacep/polstat/ucdccc.pdf>.

Arch F. Erfahrungsberichte über die Aerosol-Behandlung der Bronchitis mit Prospan®. *Notabene Medici* 1974, 4(6): 1-7

Balansard G, Timon-David P, Julien J, Bernard P, Gasquet M. Douvicidal and antifungal activities of α -Hederin extracted from *Hedera helix* L. leaves. *Planta Medica* 1980, 39: 234

Becker C. Wirkmechanismus von Efeu entschlüsselt. *Pharmazeutische Zeitung* 2003, 148(49): 28

Beyer D. Zellbiologische Wirkmechanismen von Efeublattextrakt entschlüsselt. *Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren* 2005, 46(3): 167

Böhlau V. Therapeutische Erfahrungen mit Prospan bei chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen. *Notabene Medici* 1977, 7(11): 26-29

Bolbot Y, Prokhorov E, Mokia S, Yurtseva A. Comparing the efficacy and safety of high-concentrate (5-7.5:1) ivy leaves extract and Acetylcysteine for treatment of children with acute bronchitis. *Drugs of Ukraine* 2004, 11: 1-4

Boll PM, Hansen L. On the presence of faltarinol in *Araliaceae*. *Phytochemistry* 1987, 26(11): 2955-2956



- Boyle J, Harman RMH. Contact dermatitis to *Hedera helix* (Common Ivy). *Contact Dermatitis* 1985, 12: 111-112
- British Pharmacopoeia. Ivy Leaf. The Stationery Office, London 2008, 1195
- Brömel J, Zettl K. Efeuergiftung bei Rehwild. *Der Praktische Tierarzt* 1986, 67: 967-968
- Bruhn G, Faasch H, Hahn H, Hausen BM, Bröhan J *et al.* Das Auftreten von Falcarinol und Didehydrofalcarinol in Efeu (*Hedera helix* L.). *Zeitschrift für Naturforschung* 1987, 42B: 1328-1332
- Brussell DE. Medicinal plants of Mt. Pelion, Greece. *Economic Botany* 2004, 58: 174-202
- Büechi S. Efeu. *Schweizer Apothekerzeitung* 2002, 140(20): 700-701
- Büechi S, Kähler D. Efeu (*Hedera helix*) bei Atemwegserkrankungen. *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin* 2003, 15(3): 124-128
- Bun SS, Elias R, Baghdikian B, Ciccolini J, Ollivier E *et al.* α -Hederin potentiates 5-FU antitumor activity in human colon adenocarcinoma cells. *Phytotherapy Research* 2008, 22: 1299-1302
- Capasso A, Pinto A, Mascolo N, Autore G, Capasso F. Reduction of agonist-induced contractions of guinea-pig isolated ileum by flavonoids. *Phytotherapy Research* 1991, 5(2): 85-87
- Centre for Reviews and Dissemination. Efficacy of dry extract of ivy leaves in children with bronchial asthma: a review of randomized controlled trials (structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects* 2008, 1-4
- Chichiricco G, Cifani MP, Frizzi G, Tammaro F. Phytotherapy in the subequana valley, abruzzo, central Italy. *Journal of Ethnopharmacology* 1980, 2: 247-257
- Cioaca C, Margineanu C, Cucu V. The saponins of *Hedera helix* with antibacterial activity. *Pharmazie* 1978, 33(9): 609-610
- Cwientzek U, Ottlinger B, Arenberger P. Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomised study vs. an other ivy leaves extract. *Phytomedicine* 2011, 18: 1105-1109
- Czygan FC. *Hedera helix* L. - Der Efeu. *Zeitschrift für Phytotherapie* 1990, 11: 133-138
- Danloy S, Quetin-Leclercq J, Coucke P, DePauw-Gillet MC, Elias R, *et al.* Effects of α -hederin, a saponin extracted from *Hedera helix*, on cells cultured *in vitro*. *Planta Medica* 1994, 60: 45-49
- Daston GP, Overmann GJ, Baines D, Taubeneck MW, Lehman-McKeeman LD *et al.* Altered Zn status by α -hederin in the pregnant rat and its relationship to adverse developmental outcome. *Reproductive Toxicology* 1994, 8(1): 15-24
- DEGAM-Leitlinie Nr. 11. Husten. Omicron publishing Düsseldorf 2008: 1-64 (http://www.degam.de/typo/uploads/media/LL-11_)
- Delmas F, Di Giorgio C, Elias R, Gasquet M, Azas N *et al.* Antileishmanial activity of three saponins isolated from ivy, α -hederin, β -hederin and hederacolchiside A₁, as compared to their action on mammalian cells cultured *in vitro*. *Planta Medica* 2000, 66: 343-347
- De Medeiros JMR, Macedo M, Contancia JP, Nguyen Chi, Cunningham G *et al.* Antithrombin activity of medicinal plants of the Azores. *Journal of Ethnopharmacology* 2000, 72(1-2): 157-165
- De Smet PAGM. *Hedera helix*. In: de Smet P, Keller K, Hänsel R (editors). *Adverse Effects of Herbal Drugs*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1993, 209-215

- Dorsch W, Loew D, Meyer-Buchtela E, Schilcher H. *Hederae helix folium* (Efeublätter) Kinderdosierungen von Phytopharmaka, Teil I - Empfehlungen zur Anwendung und Dosierung von Phytopharmaka, monographierten Arzneidrogen und ihren Zubereitungen in der Pädiatrie. Kooperation Phytopharmaka 2002, 72-73
- Düchtel-Brühl Ä. Ergebnisse der Behandlung spastischer Bronchitiden im Kindesalter mit Prospan. *Med Welt* 1976, 27(10): 481
- Duffy JY, Baines D, Overmann GJ, Keen CL, Daston GP. Repeated administration of α -hederin results in alterations in maternal zinc status and adverse developmental outcome in the rat. *Teratology* 1997, 56: 327-334
- Elias R, De Méo M, Vidal-Ollivier E, Laget M, Balansard G *et al.* Antimutagenic activity of some saponins isolated from *Calendula officinalis* L, *C. arvensis* L. and *Hedera helix* L. *Mutagenesis* 1990, 5(4): 327-331
- El-Merzabani MM, El-Aaser AA, Attia MA, El-Duweini AK, Ghazal AM. Screening system for Egyptian plants with potential anti-tumour activity. *Planta Medica* 1979, 36: 150-155
- EMA. Points to consider on clinical investigation of medicinal products in the chronic treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). EMEA (CPMP/EWP/562/98), London 1999
- ESCOPE Monographs 2nd ed. *Hederae helix folium* – ivy leaf. European Scientific Cooperative on Phytotherapy, editor. Thieme, Stuttgart 2003, 241-247
- European Pharmacopoeia 6th ed. *Hederae folium*. Council of Europe. 01/2008: 2148
- Facino RM, Carini M, Bonadeo P. Efficacy of topically applied *Hedera helix* L. saponins for treatment of liposclerosis (so-called "cellulitis"). *Acta Therapeutica* 1990, 16: 337-349
- Facino RM, Carini M, Stefani R, Aldini G, Saibene L. Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and sapogenins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum*, and *Ruscus aculeatus*: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency. *Archiv der Pharmazie* (Weinheim) 1995, 328: 720-724
- Favel A, Steinmetz MD, Ollivier E, Elias R, Régli P *et al.* Screening of triterpenoid saponins for antifungal activity. *Planta Medica* 1992, 58(1): A635-636
- Favel A, Steinmetz MD, Regli P, Vidal-Ollivier E, Elias R *et al.* *In vitro* antifungal activity of triterpenoid saponins. *Planta Medica* 1994, 60: 50-53
- Fazio S, Pouso J, Dolinsky D, Fernandez A, Hernandez M *et al.* Tolerance, safety and efficacy of *Hedera helix* extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practise conditions: a prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. *Phytomedicine* 2009, 16(1): 17-24
- Frohne D, Pfänder HJ. *Hedera helix* L. Giftpflanzen, 5th ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2004, 75-77
- Gafner F, Epstein W, Reynolds G, Rodriguez E. Human maximization test of faltarinol, the principal contact allergen of English ivy and Algerian ivy (*Hedera helix*, *H. canariensis*). *Contact Dermatitis* 1988, 19: 125-128
- Gaillard Y, Blaise P, Darré A, Barbier T, Pépin G. An unusual case of death: suffocation caused by leaves of common ivy (*Hedera helix*). Detection of hederacoside C, α -hederin, and hederagenin by LC-ESI/MS-MS. *Journal of Analytical Toxicology* 2003, 27: 257-262

- Garcia M, Fernandez E, Navarro JA, Del Pozo MD, Fernandez de Corres L. Allergic contact dermatitis from *Hedera helix* L. *Contact Dermatitis* 1995, 33: 133-134
- Gepdiremen A, Mshvildadze V, Süleyman H, Elias R. Acute anti-inflammatory activity of four saponins isolated from ivy: α -hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F in carrageenan-induced rat paw edema. *Phytomedicine* 2005, 12: 440-444
- Goetz P. Plantes anti-adhésives d'helicobacter. *Phytotherapie* 2007, 5: 101
- Gülcin I, Mshvildadze V, Gepdiremen A, Elias R. Antioxidant activity of saponins isolated from ivy: α -hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F. *Planta Medica* 2004, 70(6): 561-563
- Gulyas A, Lämmlein MM. Zur Behandlung von Kindern mit chronisch-obstruktiver Bronchitis. *Sozialpädiatrie* 1992, 14(8): 632-634
- Gulyas A, Regges R, Dethlefsen U. Konsequente Therapie chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankungen bei Kindern. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 1997, 23(5): 291-294
- Gulyas A. Efeublätter-Extrakt zeigt bei Kindern mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen vergleichbare Effekte wie Acetylcystein. 1999, Available at: www.phytotherapie-komitee.de
- Guo R, Pittler MH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of COPD: a systematic review. *European Respiratory Journal* 2006, 28(2): 330-338
- Haen E. Pharmacological activities of *Thymus vulgaris* and *Hedera helix*. *Phytomedicine* 1996, 3(1): 144
- HagerROM 2006. Blaschek W, Ebel S, Hackenthal E, Holzgrabe U, Keller K, Reichling J, Schulz, editors. Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe. Version 5.0. Springer Verlag, Heidelberg 2006
- Hänsel R, Sticher O. Pharmakognosie-Phytopharmazie. 7th ed. Springer-Verlag, Heidelberg 2004, 493
- Hannu T, Kauppi P, Tuppurainen M, Piirilä P. Occupational asthma to ivy (*Hedera helix*). *Allergy* 2008, 63: 482-3
- Hausen BM, Bröhan J, König WA, Faasch H, Hahan H *et al.* Allergic and irritant contact dermatitis from faltarinol and didehydrofaltarinol in common ivy (*Hedera helix* L.). *Contact Dermatitis* 1987, 17: 1-9
- Hausen BM. Allergiepflanzen-Pflanzenallergene, Teil 1: Kontaktallergene, Ecomed Verlags-gesellschaft, Landsberg/Lech 1988, 147-149
- Hecker M. Hustentropfen mit Ethanol - deutlich bessere Wirksamkeit. *T&E Pädiatrie* 1997a, 10: 648-649
- Hecker M. Verschiedene Zubereitungen von Efeublättertrockenextrakt: Dosisanpassung erforderlich. *T&E Pädiatrie* 1997b, 10: 649-650
- Hecker M. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Efeuextrakt bei Patienten mit Atemwegs-erkrankungen. *Natura Med* 1999, 14(2): 28-33
- Hecker M, Runkel F, Völp A. Behandlung chronischer Bronchitis mit einem Spezialextrakt aus Efeublättern - multizentrische Anwendungsbeobachtung mit 1350 Patienten. *Forschende Komplementärmedizin und Klassische Naturheilkunde* 2002, 9: 77-84
- Hedera helix* L. In: Médicaments à base de plantes: Les Cahiers de l'Agence No.3. Agence du Médicament 1998, 45, 57, 59, 73 (note: former version: Bulletin officiel Nr. 90/22 1990)

- Hegener O, Prenner L, Runkel F, Baader SL, Kappler J *et al.* Dynamics of β_2 -adrenergic receptor - ligand complexes on living cells. *Biochemistry* 2004, 43: 6190-9
- Hensel A, Deters AM, Müller G, Stark T, Wittschier N *et al.* Occurrence of N-phenylpropyl-L-amino acid amides in different herbal drugs and their influence on human keratinocytes, on human liver cells and on adhesion of *Helicobacter pylori* to the human stomach. *Planta Medica* 2007, 73(2): 142-150
- Hiller K, Keipert M, Linzer B. Triterpensaponine. *Die Pharmazie* 1966, 21: 713-750
- Hofmann D, Hecker M, Völp A. Efficacy of dry extract of ivy leaves in children with bronchial asthma – a review of randomized controlled trials. *Phytomedicine* 2003, 10: 213-220
- Hoppe HA. Hedera. Taschenbuch der Drogenkunde. De Gruyter Verlag, Berlin-New York 1981, 140
- Hostettmann K. Saponins with molluscicidal activity from *Hedera helix* L. *Helvetica Chimica Acta* 1980, 63(3): 606-09
- Hostettmann K, Kizu H, Tomimori T. Molluscicidal properties of various saponins. *Planta Medica* 1982, 44(1): 34-35
- Ibrar M. Atomic absorption spectrophotometric analysis of the hypoglycemic trace elements of ivy (*Hedera helix* L.) leaves. *Hamdard Medicus* 2000, 43(3): 68-71
- Ibrar M, Ilahi I, Hussain F. The cytotoxic potential of ivy (*Hedera helix* L.) leaves. *Hamdard Medicus* 2001, 44(1): 18-23
- Ibrar M, Ilahi H, Hussain F. Hypoglycemic activity of *Hedera helix* L. leaves and the possible mechanism of action. *Pakistan Journal of Botany* 2003, 35(5): 805-809
- Ieven M, Vanden Berghe DA, Mertens F, Vlietinck A, Lammens E. Screening of higher plants for biological activities I. antimicrobial activity. *Planta Medica* 1979, 36: 311-21
- Jahn E, Müller B. Efeublättertrockenextrakt. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2000, 140(12): 135-138
- Jeong HG, Park HY. The prevention of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice by α -hederin: inhibition of cytochrome P450 2E1 expression. *Biochemistry and Molecular Biology International* 1998, 45(1): 163-170
- Jeong HG. Suppression of constitutive and inducible cytochrome P450 gene expression by α -hederine in mice. *Biochemistry and Molecular Biology International* 1998, 46(5): 1019-1026
- Johnke H, Bjarnason B. Allergisk kontaktdermatitis over for efeu (*Hedera helix* L.). *Ugeskr Laeger* 1994, 156: 3778-3779
- Julien J, Gasquet M, Maillard C, Balansard G, Timon-David P. Extracts of the ivy plant, *Hedera helix*, and their anthelmintic activity on liver flukes. *Planta Medica* 1985, 51: 205-208
- Kim SY, Son KH, Chang HW, Kang SS, Kim HP. Inhibition of mouse ear edema by steroidal and triterpenoid saponins. *Archives of Pharmacal Research* 1999, 22(3): 313-316
- Kommission D Monographs (editors). *Hedera helix*. Bundesanzeiger Nr. 29a vom 12.02.1986 in der Fassung vom Bundesanzeiger Nr. 47 vom 08.03.1990
- Kommission E Monographs (editors). *Hederae helicis folium* (Efeublätter). Bundesanzeiger Nr. 122 vom 06.07.1988
- Kooperation Phytopharmaka. Stellungnahme zu "Efeu" – Kinderdosierungen vom 15.01.2003

- Kraft K. Verträglichkeit von Efeublättertrockenextrakt im Kindesalter. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2004, 25: 179-181
- Kültür S. Medicinal plants used in Kirklareli Province (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology* 2007, 111: 341-364
- Lässig W, Generlich H, Heydolph F, Paditz E. Wirksamkeit und Verträglichkeit efeuhaltiger Hustenmittel - Prospan® Kindersaft bei rezidivierenden obstruktiven Atemwegserkrankungen. *TW Pädiatrie* 1996, 9: 489-491
- Landgrebe H, Matusch R, Runkel F, Hecker M. Wirkung und Anwendung einer alten Heilpflanze. *Pharmazeutische Zeitung* 1999, 144(35): 11-15
- Landgrebe H. Neue Wege zu wirksamen Inhaltsstoffen aus *Hedera helix* L. und deren Nachweis in Harn und Plasma. Dissertation, Philipps-Universität, Marburg 2002
- Lanza JP, Steinmetz MD, Pellegrin E, Mourgue M. Actions toxique et pharmacodynamique sur le rat d'extraits de lierre grim pant (*Hedera helix* L.). *Plantes médicinales et phytothérapie* 1980, 14(4): 221-229
- Leskow P. Behandlung bronchialer Erkrankungen mit dem Phytotherapeutikum Prospan®. *Zeitschrift für Phytotherapie* 1985, 6: 61-64
- Liu J, Choudhuri S, Liu Y, Kreppel H, Andrews GK *et al.* Induction of metallothionein by α -hederin. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1993, 121: 144-151
- Liu J, Liu Y, Bullock P, Klaassen CD. Suppression of liver cytochrome P450 by α -hederin: relevance to hepatoprotection. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1995, 134: 124-131
- Liu Y, Liu J. Effect of α -hederin on hepatic detoxifying systems in mice. *Acta Pharmacologica Sinica* 1997, 18(1): 33-36
- Loos M. Erfahrungen mit Prospan in der Klinik bei Krankheitsbildern des Respirationstraktes. *Medizinische Klinik* 1958, 53(39): 1693-1695
- Lovell CR. *Hedera helix*. Plants and the skin. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1993, 143-145
- Machado S, Silva E, Massa A. Occupational allergic contact dermatitis from falcarinol. *Contact Dermatitis* 2002, 47: 113-114
- Madaus G. *Hederea helix*. Lehrbuch der biologischen Heilmittel G. Thieme Verlag, Leipzig 1938, 1512-1517
- Mahillon V, Saussez S, Michel O. High incidence of sensitization to ornamental plants in allergic rhinitis. *Allergy* 2006, 61: 1138-40
- Mahran GH, Hilal SH, El-Alfy TS. The isolation and characterisation of the emetine alkaloid from *Hedera helix*. *Planta Medica* 1975, 27: 127-132
- Maidannik V, Duka E, Kachalova O, Efanova A, Svoynina S *et al.* Efficacy of Prospan application in children's diseases of respiratory tract. *Pediatrics, Toxicology and Gynecology* 2003, 4: 1-7
- Majester-Savornin B, Elias R, Diaz-Lanza AM, Balansard G, Gasquet M *et al.* Saponins of the ivy plant, *Hedera helix*, and their leishmanicidal activity. *Planta Medica* 1991, 57: 260-61
- Mansfeld HJ, Höhre H, Repges R, Dethlefsen U. Sekretolyse und Bronchospasmolyse. *TW Pädiatrie* 1997, 10(3): 153-157

- Mansfeld HJ, Hohre H, Repges R, Dethlefsen U. Therapie des Asthma bronchiale mit Efeublätter-Trockenextrakt. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1998, 140(3): 26-30
- März RW, Matthys H. Phytomedicines in the treatment of diseases of the lower respiratory tract. What is proven? In: Loew D, Rietbrock N (editors). *Phytopharmaka III - Forschung und klinische Anwendung*. Steinkopff, Darmstadt 1997, 161-178
- Mayer H, Pfandl A, Grigorieff A, Zickner J. Der Efeu - eine alte Kult- und Heilpflanze. *Pharmazeutische Zeitung* 1987, 132: 2673-2676
- Mba Gachou C, Laget M, Guiraud-Dauriac H, De Meo M, Elias R *et al.* The protective activity of α -hederine against H₂O₂ genotoxicity in HepG2 cells by alkaline comet assay. *Mutation Research* 1999, 445: 9-20
- Metcalfe DJ. *Hedera helix* L. *Journal of Ecology* 2005, 93: 632-648
- Meyer-Wegener J, Liebscher K, Hettich M, Kaster HG. Efeu versus Ambroxol bei chronischer Bronchitis. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 1993, 69(3): 61-66
- Mills S, Bone K. Saponins. In: Principles and practice of phytotherapy. Churchill Livingstone, Edinburgh 2000, 43-47
- Mitchell JC, Rook AJ. Hedera. *Botanical Dermatology*. Greengrass, Vancouver 1979, 121-123
- Mitchell JC. Allergic contact dermatitis from *Hedera helix* and *Brassica actinophylla*. *Contact Dermatitis* 1981, 7(3): 158-159
- Morice AH, McGarvey L, Pavord I. BTS Guidelines: Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006, 61: 1-24
- Moulin-Traffort J, Favel A, Elias R, Regli P. Study of the action of α -hederin on the ultrastructure of *Candida albicans*. *Mycoses* 1998, 41(9-10): 411-416
- Mühlendahl KE, Oberdissen U, Bunjes R, Ritter S, editors. *Vergiftungen im Kindesalter*, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1995, 347
- Müller B, Bracher A. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Efeublättertrockenextrakt: Ergebnisse einer erweiterten Anwendungsbeobachtung bei 372 Kindern im Alter von 0-16 Jahren. In: Schulz V, Rietbrock N, Roots I, Loew D, editors. *Phytopharmaka VII - Forschung und klinische Anwendung*. Steinkopff, Darmstadt 2002, 55-58
- Müller-Jakic B. Current scientific information concerning "Hederae helicis folium" (ivy leaves) since 1987 – taking earlier relevant studies into consideration (drafted in accordance with the "Notice to Applicants") Kooperation *Phytopharmaka GbR* 1998, 1-25 (english version)
- Murdoch SR, Dempster J. Allergic contact dermatitis from carrot. *Contact Dermatitis* 2000, 42(4): 236
- Olariu L, Rosoiu N, Constantinovici M, Drumea V. Evolution of B16 melanoma following treatment with several bioactive plant compounds. *FEBS Journal* 2007, 274(1): 166
- Ortiz de Urbina JJ, Martin ML, Sevilla MA, Montero MJ, Carron R *et al.* Antispasmodic activity on rat smooth muscle of polyphenol compounds caffeic and protocatechic acids. *Phytotherapy Research* 1990, 4(2): 71-76
- Özdemir C, Schneider LA, Hinrichs R, Staib G, Weber L *et al.* Allergische Kontaktdermatitis auf Efeu (*Hedera helix* L.). *Der Hautarzt* 2003, 54(10): 966-969

- Polizzi A, Incorpora G, Ruggieri M. Dystonia as acute adverse reaction to cough suppressant in a 3-year-old girl. *European Journal of Pediatric Neurology* 2001, 5(4): 167-8
- Quetin-Leclercq J, Elias R, Balansard G, Bassleer R, Angenot L. Cytotoxic activity of some triterpenoid saponins. *Planta Medica* 1992, 58: 279-281
- Rao GS, Sinsheimer JE, Cochran KW. Antiviral activity of triterpenoid saponins containing acylated β -amyryn aglycones. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1974, 63: 471-473
- Rath F. Klinische Prüfung der Wirksamkeit des Hustenmittels Prospan. *Fortschritte der Therapie* 1968, 22: 1015-1016
- Ridoux O, Di Giorigi C, Delmas F, Elias R, Mshvildadze V *et al.* In vitro antileishmanial activity of three saponins isolated from Ivy, α -Hederin, β -Hederin and Hederacolchiside A1, in association with pentamidine and amphotericin B. *Phytotherapy Research* 2001, 15(4): 298-301
- Roed- Petersen J. Allergic contact hypersensitivity to ivy (*Hedera helix*). *Contact Dermatitis* 1975, 1: 57
- Roth R. Efeublätter wirken sekretolytisch und bronchospamolytisch - Anwendungsbeobachtung bestätigt Wirksamkeit der Behandlung mit Efeublätter-Trockenextrakt. *Pädiatrische Nachrichten* 2000, Sonderdruck: 1-3
- Rudkowski Z, Latos T. Inhalationsbehandlung chronischer Bronchitiden im Kindesalter mit Prospan. *Ärztliche Praxis* 1979, 31(10): 342-346
- Runkel F, Prenner L, Häberlein H. Ein Beitrag zum Wirkmechanismus von Efeu. *Pharmazeutische Zeitung* 2005, 150(4): 19-25
- Sanchez-Perez J, Cordoba S, Hausen BM, Moreno de Vega MJ, Aragues M *et al.* Allergic contact dermatitis from common ivy confirmed with stored allergens. *Contact Dermatitis* 1998, 39(5): 259-260
- Schapowal A. Phytopharmaka bei Atemwegsinfekten in der Pädiatrie. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2007, 28(4): 174-180
- Schmidt M, Thomsen M, Schmidt U. Suitability of Ivy Extract for the Treatment of Paediatric Cough. *Phytotherapy Research*, 2012 (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/ptr.4671.
- Schmidt O. Biopharmazeutische Charakterisierung von Efeublättertrockenextrakten durch *in vivo* und *in vitro* Studien. Dissertation, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg 2003, 109-210
- Schottek W. Untersuchungen über die Eignung von *Hedera helix*-Präparaten für die Prophylaxe bzw. Therapie von Reizgasvergiftungen. *Berufsdermatosen* 1972, 20: 88-92
- Shi JZ, Liu GT. Effect of α -hederin and sapindoside B on hepatic microsomal cytochrome P-450 in mice. *Acta Pharmacologia Sinica* 1996, 17(3): 264-266
- Sieben A, Prenner L, Sorkalla T, Wolf A, Jakobs D *et al.* α -Hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behavior, dynamics, and regulation of beta 2-adrenergic receptors. *Biochemistry* 2009, 48(15): 3477-3482
- Stauss-Grabo M. Untersuchungen zur Pharmakokinetik des Efeu-Saponins α -Hederin in Ratten. Dissertation, Philipps-Universität, Marburg 2008
- Stauss-Grabo M, Häberlein H, Runkel F. EFEU - Ein modernes Phytopharmakon. *Pharmazie in Unserer Zeit* 2008, 37(6): 484-485
- Steinmetz EF. *Hederae helices folia*. *Pharmaceutical Biology* 1961, 1(3): 93-95

- Stöcklin P. Klinische Erfahrungen mit dem Hustenmittel Prospan. *Praxis* 1959, 41: 934-938
- Süleyman H, Mshvildadze V, Gepdiremen A, Elias R. Acute and chronic antiinflammatory profile of the ivy plant, *Hedera helix*, in rats. *Phytomedicine* 2003, 10(5): 370-374
- Sweetmann SC. Ivy. Martindale: The Complete Drug Reference, 35th ed, Pharmaceutical Press 2007, 2111
- Teat DW, Ellis MD. Toxic indoor plants. *US Pharmacist* 1981, 6: 38-39
- Tedlaouti F, Gasquet M, Delmas F, Timon-David P, Elias R *et al.* Antitrypanosomal activity of some saponins from *Calendula arvensis*, *Hedera helix* and *Sapindus mukorossi*. *Planta Medica* 1991, 57: A78
- Thormann H, Paulsen E. Contact urticaria to common ivy (*Hedera helix* cv. 'Hester') with concomitant immediate sensitivity to the labiate family (Lamiaceae) in a Danish gardener. *Contact Dermatitis* 2008, 59(3): 179-80
- Timon-David P, Julien J, Gasquet M, Balansard G, Bernard P. Recherche d'une activite antifongique de plusieurs principess actifs extraits du hierre grim pant. *Annales Pharmaceutiques Francais* 1980, 38(6): 545-552
- Trute A, Gross J, Mutschler E, Nahrstedt A. In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*. *Planta Medica* 1997, 63(2): 125-129
- Turton PHJ. Poisoning by ivy. *British Medical Journal* 1925, 3372: 294
- Unkauf M, Friedrich M. Bronchitis bei Kindern - Klinische Studie mit Efeublätter-Trockenextrakt. *Der Bayerische Internist* 2000, 4: 1-4
- Van den Bout, van den Beukel CJP, Koopmans PP, van der Ven AJAM, De Smet PAGM, Burger DM. Possible drug-metabolism interactions of medicinal herbs with antiretroviral agents. *Drug Metabolism Review* 2006, 38: 477-514
- Valnet J. Lierre grim pant. In: Maloine (editor). *Phytothérapie*, 5th ed. Paris 1983, 506-509
- Villani P, Orsiere T, Sari-Minodier I, Bouvenot G, Botta A. Etude *in vitro* de l'activité antimutagène de l'alphahéderine. *Annales de Biologie Clinique* 2001, 59(3): 339-353
- Vogel G, Marek ML. Zur Pharmakologie einiger Saponine. *Arzneimittel-Forschung* 1962, 12(8): 815-825
- Vogel G. Zur Pharmakologie von Saponinen. *Planta Medica* 1963, 11(3): 362-376
- Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP, Gillissen A, Kardos P *et al.* Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD / Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2007, 61: 1-40
- Wagner H, Reger H. Folium Hedera-Extrakte - HPLC Analyse. *Deutsche Apotheker Zeitung* 1986, 126(48): 2613-2617
- Wagner H, Wiesenauer M. Saponin-Drogen. In: *Phytotherapie*. Fischer Verlag, Stuttgart 1995, 100-108
- WHO. GOLD guideline. Global initiative for chronic obstructive lung disease, 2006. 1-100
- Wichtl M (editor). *Hedera folium*. Herbal drug and Phytopharmaceuticals 3rd ed. MedPharm GmbH Scientific Publishers, Marburg 2004, 274-277
- Williamson EM. Ivy. *Potter's Herbal Cyclopaedia*. Limited 2003, 237-238

Wolters B. Die Verbreitung antibiotischer Eigenschaften bei Saponindrogen. *Deutsche Apotheker Zeitung* 1966, 106: 1729-1733

Wulff G. Neuere Entwicklungen auf dem Saponingebiet. *Deutsche Apotheker Zeitung* 1968, 108(23): 797-808

Yesudian PD, Franks A. Contact dermatitis from *Hedera helix* in a husband and wife. *Contact Dermatitis* 2002, 46: 125-126

References read but not included in the Assessment Report

Babadjamian A, Elias R, Faure R, Vidal-Ollivier E, Balansard G. Two-dimensional NMR studies of triterpenoid glycosides. ^1H and ^{13}C NMR assignments of herderasaponin C [3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- α -L-arabinopyranosyl-hederagenin 28-O- α -L-rhamnopyranosyl-(4)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranosylester]. *Spectroscopy Letters* 1988, 21(7): 565-573

Bader G. Pharmakologische und biopharmazeutische Bewertung von Triterpensaponinen. *Pharmazie* 1994, 49: 391-400

Bedir E, Kirmizipekmez H, Calis I, Sticher O. Two new hederagenin glycosides from the fruits of *Hedera helix* L. 46. Kongress der Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung "Quality of Medicinal Plants and Herbal Medicinal Products" in Vienna. 1998, 58

Bedir E, Kirmizipekmez H, Sticher O, Calis I. Triterpene saponins from the fruits of *Hedera helix*. *Phytochemistry* 2000, 53(8): 905-909

Berger F. Handbuch der Drogenkunde Bd. 2, Wilhelm Maudrich Verlag, Wien 1950, 156-158

Büechi S, Vögelin R, von Eiff MM, Ramos M, Melzer J. Open trial to assess aspects of safety and efficacy of a combined herbal cough syrup with ivy and thyme. *Forschende Komplementärmedizin und Klassische Naturheilkunde* 2005, 12(6): 328-332

Bühning U. Efeu - *Hedera helix* L. *Naturheilpraxis* 2003, 05: 669-671

Busser C. Baies, fruits et pseudo-fruits toxiques utilisés en médecine populaire ou en phytothérapie. *Phytothérapie* 2007, 5(1): 31-36

Calnan CD. Dermatitis from Ivy (*Hedera Canariensis Variegata*). *Contact Dermatitis* 1981, 7(2):124

Campbell A. Poisoning in small animals from commonly ingested plants. *In Practice* 1998, 20(10): 587-591

Cortesi R, Weber HR. Recherches de quelques vitamines dans le lierre grimpant. (*Hedera helix* L.). *Bollettino Chimico Farmaceutico* 1958, 97: 131-137

De Smet PAGM. Herbal medicine in Europe - relaxing regulatory standards. *New England Journal of Medicine* 2005, 352(12): 1176-1178

Dorsch W. Phytopharmaka in der pädiatrischen Praxis 5. Phytotherapiekongress Bonn 5.-6.11.1993 Abstract: 6-8

Dorsey CS. Algerian ivy dermatitis – A California disease. *California Medicine* 1959, 90(2): 155-159

Elias R, Diaz Lanza AM, Vidal-Ollivier E, Balansard G, Faure R *et al.* Triterpenoid saponins from the leaves of *Hedera helix*. *Journal of Natural Products* 1991, 54(1): 98-103

- Eller I, Lode H. Pathophysiologie des Hustens. In: Tyrrell DAJ (editor). Erkältungskrankheiten - ein Lehrbuch für die Praxis. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York 1996, 163-173
- Fahey F, Stocks N, Thomas T. Quantitative systematic review of randomised controlled trials comparing antibiotic with placebo for acute cough in adults. *British Medical Journal* 1998, 316: 906-910
- Forth W. Pflanzliche Bronchospasmolytika und Expektorantien. *Therapiewoche* 1984, 34: 4089-4096
- Francis G, Kerem Z, Makkar HP, Becker K. The biological action of saponins in animal systems: a review. *The British Journal of Nutrition* 2002, 88(6): 587-605
- Fröhling D. Saponin - Bestimmung in Hedera Extrakten *Pharmazie* 1969, 24: 704
- Gafner F, Reynolds G, Rodriguez E. The diacetylene 11,12-dehydrofalcarinol from *Hedera helix*. *Phytochemistry* 1989, 28: 1256-1257
- Gillissen A, Tasci S, Ewig S, Schäfer H, Zielen S. Sinn und Unsinn von Antitussiva. *Internist* 2001, 42: 134-145
- Glasl H, Ihrig M. Quantitative Bestimmung von Triterpensaponinen in Drogen. *Pharmazeutische Zeitung* 1984, 129: 2619-2622
- Grosbois M. Biosynthese des acides gras au cours du développement du fruit et de la graine du lierre. *Phytochemistry* 1971, 10: 1261-1273
- Hahn G, Hahn M. Der Efeu, eine alte Kultur- und Medizinalpflanze. *Österreichische Apothekerzeitung* 1982, 52: 954-959
- Hahn HL. Husten - Mechanismen, Pathophysiologie und Therapie. *Deutsche Apotheker Zeitung* 1987, 127(5): 3-26
- Hambly EM, Wilkinson DS. Sensitivity to variegated Ivy (*Hedera Canariensis*). *Contact Dermatitis* 1978, 4: 239-240
- Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, Balsløv S, Evald T *et al.* Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respiratory Medicine* 1994, 88: 531-535
- Hansen L, Hammershøy O, Boll PM. Allergic contact dermatitis from falcarinol isolated from *Schefflera arboricola*. *Contact Dermatitis* 1986, 14: 91-93
- Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G, editors. Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. 5th ed. Springer-Verlag, Berlin 1993, 398-407
- Hegi G (editor). Hedera. In: Illustrierte Flora von Mitteleuropa Bd. V, Teil 2, Verlag Paul Parey, Berlin 1975, 914-925
- Hillman JR, Knights BA, McKail R. Sterols of the adult and juvenile forms of ivy, *Hedera helix*. *Lipids* 1975, 10(9): 542-544
- Hoppe JE. Keuchhusten bei Erwachsenen keineswegs selten - jedoch oft verkannt. *Internistische Praxis* 1999, 39: 53-57
- Imhof E, Russi E, Perruchoud AP. Pharmakotherapie des Hustens. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 1988, 118(29): 1067-1072
- Iszard MB, Liu J, Klaassen CD. Effect of several metallothionein inducers on oxidative stress defense mechanisms in rats. *Toxicology* 1995, 104: 25-33

- Jensen SR, Nielsen BJ, Dahlgren R. Iridoid compounds, their occurrence and systemic importance in the angiosperms. *Botaniska Notiser* 1975, 128: 148-180
- Jungmayr P. Phytotherapie: Efeuextrakte bei Husten. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2007, 147(46): 60-61
- Jury SL. The Euro+Med treatment of *Hedera (Araliaceae)* - recent studies and a new name. *Willdenowia* 2004, 34(2): 351-352
- Kartnig T, Wegschaider O, Ri CY. Ein Beitrag zur Bestimmung von Saponinen in Drogen. Determination of saponins in medicinal plants. *Planta Medica* 1972, 21: 29-34
- Kartnig T, Ri CY, Wegschaider O. Untersuchungen über die Aufbereitung und die Stabilität von Saponindrogen. *Planta Medica* 1972, 22: 127-135
- Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of Thyme herb and Ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. *Arzneimittelforschung* 2006, 56(9): 652-660
- König P. Therapie einer primär-biliären Zirrhose mit *Hedera helix*. *AHZ* 1991, 236(4): 143-149
- Kraft K. Symptomatische Phytotherapie bei Husten: Stellenwert pflanzlicher Antitussiva und Expektorantien. (Symptomatic phytotherapy in coughs: Importance of plant antitussives and expectorants). *Pharmazie in Unserer Zeit* 2008, 37(6): 478-483
- Krakauer G, Rattenhuber S. Therapeutical experiences with Prospan® for the aerosol application in horses. *Der Praktische Tierarzt* 1984, 11: 980-986
- Lacaille-Dubois MA. Biologically and pharmacologically active saponins from plants: recent advances. In: Marston A and Oleszek W (editors) *Saponins in Food, Feedstuffs and Medicinal Plants*. Kluwer Academic Publisher, Dordrecht 2000, 205-218
- Lawrence GHM, Schulze AE. The cultivated Hederas. *Gentes Herbarium* 1942, 6: 107-173
- Lawrence GHM. The cultivated ivies. *Morris Arboretum Bull* 1965, 7: 19-31
- Liebscher K. Efeu versus Ambroxol bei chronischer Bronchitis. 5. Phytotherapiekongress Bonn 1993, Abstract band 42
- Loew D, Schrödter A, Schilcher H. Phytopharmaka bei katarrhalischen Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege. In: Loew D, Rietbrock N, editors. *Phytopharmaka III - Forschung und klinische Anwendung*, Steinkopff, Darmstadt 1997, 179-190
- Mahe-Quino M, Rossinyol G, Foucaud A. Empoisonnement mortel de poulets par le graines de lierre. *Plantes Médicinales et Phytothérapie Tome IX* 1975, 3: 182-186
- Mansouri L, Henry M. An ontogenetic study on the sapogenin contents of ivy. *Pharmazie* 1995, 50: 642-643
- Marzian O. Behandlung der akuten Bronchitis bei Kindern und Jugendlichen. Anwendungsbeobachtung bestätigt Nutzen und Unbedenklichkeit einer Flüssigextrakt-Kombination aus Thymiankraut und Efeublättern. *MMW-Fortschritte der Medizin. Originalia* 2007, 149(2): 69-74
- Mayer A, Hahn G. Der Efeu. *Natur & Heilen* 1986, 63: 366-367
- Menßen HG (editor). Gewöhnlicher Efeu. In: *Phytotherapeutische Welt*, PMI Verlag GmbH, Frankfurt am Main 1983, 96-99
- Meyer EA. Der Efeu. *Pharmazeutische Rundschau* 1994, 4: 33

- Mutschler E. Arzneimittelwirkungen. 8th ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2001, 621
- Pahlow M. Das große Buch der Heilpflanzen. Gräfe und Unzer Verlag, München 1979, 111-112
- Plohmann B, Bader G, Streich S, Hiller K, Franz G. Immunomodulatory effects of triterpenoid saponins. *European Journal of Pharmaceutical Science* 1994, 2(1-2): 120
- Rao GS, Sinsheimer JE, Cochran KW. Antiviral activity of triterpenoid saponins containing acylated β -amyryn aglycones. *Journal of Pharmaceutical Science* 1974, 63(3): 471-473
- Raynaud J. Les heterosides flavononiques d´Hedera helix. *Plantes Médicinales et Phytotherie* 1982, 16: 318-320
- Reuter HD. Behandlung von Erkältungskrankheiten mit Phytopharmaka. *Sozialpädiatrie* 1992, 14/3: 194-203
- Reuter HD (editor). Therapie mit Phytopharmaka. Pharmakologie, Indikationen, Dosierungen. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1997, 61-62
- Rocha LG, Almeida JRGS, Macedo RO, Barbosa-Filho JM. A review of natural products with antileishmanial activity. *Phytomedicine* 2005, 12: 514-535
- Roth L, Daunderer M, Kormann K. Giftpflanzen Pflanzengifte. 4th ed. Nikolverlag, Hamburg 2006, 390-391
- Rudkowski Z, Latos T. Erfahrungsbericht. *Hedera helix*: wirksam bei Bronchitis im Kindesalter. *rztliche Praxis* 1980, 80: 2561-2662
- Sant' Ambrogio G, Tsubone H, Sant' Ambrogio FB. Sensory information from the upper airway: role in the control of breathing. *Respiration Physiology* 1995, 102: 1-16
- Schilcher H. Phytotherapie in der Kinderheilkunde: Handbuch für Ärzte und Apotheker. 3rd ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1999, 36-41
- Schlenger R. Wirkmechanismus von Efeuextrakt entschlüsselt. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2003, 143: 54-55
- Schlösser E. Die Rolle von Saponinen im Resistenzmechanismus gegen Pilze. *Pflanzen Krankheiten* 1973, 11/12: 704-710
- Schmidt M. Mit Efeu gegen den Husten. *PTA Heute* 2003, 11: 42-44
- Schulz V, Hänsel R. Rationale Phytotherapie. Springer Berlin, Heidelberg, New York 1996, 167-168
- Segal R, Schlosser E. Role of glycosidases in the membranolytic, antifungal action of Saponins. *Archives of Microbiology* 1975, 104: 147-150
- Sidhu GS, Oakenfull DG. A mechanism for the hypocholesterolaemic activity of saponins. *The British Journal of Nutrition* 1986, 3: 643-649
- Thoms H, editor. In Handbuch der praktischen und wissenschaftlichen Pharmazie. Vol. 2. Verlag Urban und Schwarzenberg, Berlin Wien 1938, 1370
- Tobler F. Die Gattung Hedera. Gustav Fischer Verlag, Jena 1912, 1-151
- Tronchet J. Physiologie vegetale. *CR Acad Sci Paris* 1964, 258: 2390-2392
- Trute A, Nahrstedt A. Identification and quantitative analysis of phenolic compounds from the dry extract of *Hedera helix*. *Planta Medica* 1997, 63: 177-179

- Tschesche R, Schmidt W, Wulff G. Reindarstellung und Strukturermittlung der Saponine des Efeus (*Herdera helix* L.). *Zeitschrift für Naturforschung* 1965, 20b: 708-709
- Urban R. Physiologische Untersuchungen über einige Flavonoide und Oxyzimtsäuren. *Planta* 1958, 52: 47-64
- Walthelm U, Dittrich K, Gelbrich G, Schöpke T. Effects of saponins on the water solubility of different model compounds. *Planta Medica* 2001, 67: 49-54
- Wemmer U. Expektoranzien und Antitussiva bei Husten. *AJ* 1996, 18(10): 12-22
- Wichtl M. Teedrogen und Phytopharmaka. 2nd ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1989, 139-141
- Young I. Steroidal compounds in Phaseolus and Hedera. *Transactions. Botanical Society of Edinburgh* 1976, 42(4): 533