



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31 March 2011
EMA/HMPC/289429/2009
Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)

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

Final

This document was valid from 31 March 2011 until 24 November 2015. It is now superseded by a [new version](#) adopted by the HMPC on 24 November 2015 and published on the EMA website.

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 Pediatrics. 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/ucdccrc.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 Atemwegs-erkrankungen. *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. Efeuvergiftung 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
- 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 helices 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

ESCOP Monographs 2nd ed. *Hederae helices 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
- Gülçin 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, Repges 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 falcarinol and didehydrofalcarinol 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, Völz 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, Völpl 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 helix 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 grimpant (*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 faltarinol. *Contact Dermatitis* 2002, 47: 113-114
- Madaus G. *Hedera 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
- Mahrn 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, Höhre 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 helices 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 -amyrin 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 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 helix* 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 Bayrische 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'activite antimutagene de l'alphahederine. *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-dehydrofalcariinol 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, Hammershøj O, Boll PM. Allergic contact dermatitis from falcariinol 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, Wegschaid 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
- Plohm 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 -amyrin aglycones. *Journal of Pharmaceutical Science* 1974, 63(3): 471-473
- Raynaud J. Les heterosides flavononiques d´ *Hedera helix*. *Plantes Médicinales et Phytothérapie* 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, Macêdo 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. *Ärztliche 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 (*Hedera helix* L.). *Zeitschrift für Naturforschung* 1965, 20b: 708-709
- Urban R. Physiologische Untersuchungen über einige Flavonoide und Oxyzimtsäuren. *Planta* 1958, 52: 47-64
- Walther 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

Superseded