

Evidenzbasierte Medizin – eine Hilfestellung für phytotherapeutisch tätige Ärzte und Apotheker



Andreas Schapowal

Evidenzbasierte Medizin und Leitlinien

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wurde in Deutschland im Jahr 1962 von 16 Fachgesellschaften gegründet (1). Heute sind 163 Fachgesellschaften Mitglieder. Die AWMF vertritt Deutschland im Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) bei der WHO. Während sich die AWMF zur Gründungszeit vor allem mit der fachärztlichen Weiterbildung und der Einführung von Facharztprüfungen beschäftigte, wurde 1996 mit der Entwicklung von Leitlinien begonnen. Ärztliche Leitlinien für Diagnostik und Therapie sind systematisch entwickelte Darstellungen von Aussagen, die den gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse wiedergeben und den behandelnden Ärzten und den Patienten die Entscheidungsfindung für eine angemessene Behandlung in spezifischen Krankheitssituationen erleichtern. Leitlinien stellen ein wesentliches Instrument zur Förderung von Qualität und Transparenz medizinischer Versorgung dar. Leitlinien sind rechtlich nicht bindend, weder haftungsbegründend noch haftungsbefreiend. Anfangs waren die Leitlinien Handlungsempfehlungen von Expertengruppen; diese werden heute S1-Leitlinien genannt. S2-Leitlinien basieren auf Evidenz (S2e), das heisst auf

wissenschaftlichen Publikationen, oder auf Konsens eines repräsentativen Gremiums (S2k). Die höchste Stufe sind die S3-Leitlinien, die auf Evidenz und Konsens eines repräsentativen Gremiums beruhen. Die Leitlinien werden im Internet auf der Seite der AWMF sowie in der Regel auch auf den Seiten der einzelnen beteiligten Fachgesellschaften publiziert. Die Zahl der S3-Leitlinien hat in Deutschland von 2002 bis 2012 von 17 auf 107 zugenommen (Abbildung 1); 2013 sind es 123 S3-Leitlinien. Diese Leitlinien haben in der Regel eine Gültigkeit von drei Jahren.

Es gibt zwei Leitlinienprogramme, die Nationale Versorgungsleitlinien (NVL) in Zusammenarbeit mit der Kassenärztlichen Vereinigung (n=11) sowie das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) mit der Deutschen Krebsgesellschaft (9 Leitlinien, 7 Patientenleitlinien).

Regelmässig finden für interessierte Ärzte Kurse in evidenzbasierter Medizin statt. Ein derartiges Training in evidenzbasierter Me-

dizin oder «good clinical practice» ist für Ärzte und andere in der klinischen Forschung Tätige auch online möglich, zum Beispiel bei GCP-Service International Ltd. & Co. KG (3).

Pflanzliche Arzneimittel in Leitlinien

In den Leitlinien der AWMF beziehungsweise der ihr angehörenden einzelnen Fachgesellschaften sind pflanzliche Arzneimittel vertreten. Als Beispiel sei von den 17 Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie die Leitlinie Rhinosinusitis, 017–49, S2k, Stand 1. März 2011, gültig bis 31. März 2014, genannt (4). In dieser Leitlinie werden als pflanzliche Arzneimittel wörtlich «Myrtol, Cineol, Pelargonium sidoides, Bromelain und Sinupret®» empfohlen.

Während es in Deutschland wie aufgezeigt Hunderte publizierte Leitlinien gibt, ist das in der Schweiz sehr selten. So veröffentlicht die Schweizerische Gesellschaft für Psych-

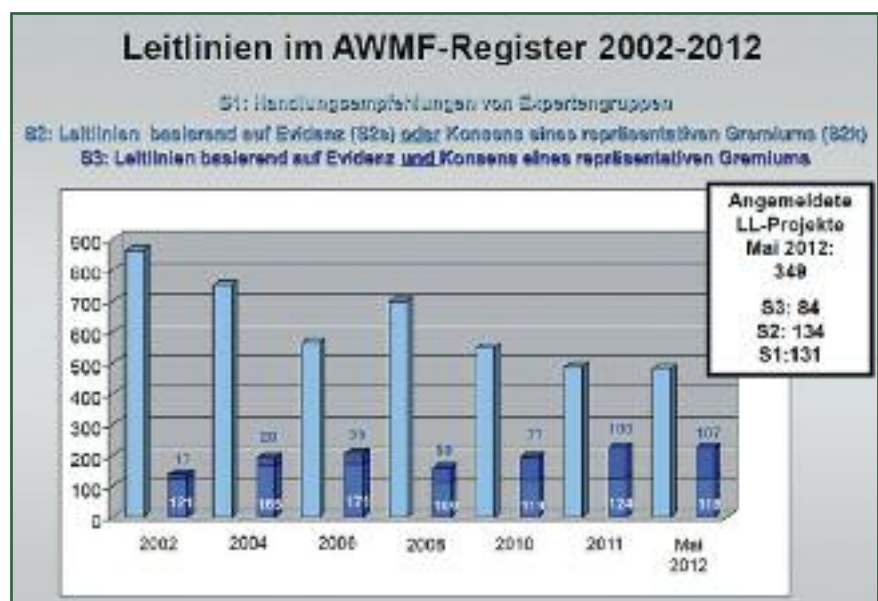


Abbildung 1: Entwicklung der Leitlinien im AWMF-Register 2002–2012 (2)

Tabelle 1:

Evidenzbasierte Klassifikation der Empfehlungen in 4 Evidenzlevel (6)

A	Gute Evidenz: Wirksamkeit in mindestens 3 mittelgrossen randomisierten, kontrollierten Studien, zumindest 1 Studie plazebokontrolliert
B	Mittelmässige Evidenz: Wirksamkeit in mindestens 2 mittelgrossen randomisierten, doppelblinden Studien und in mindestens 1 offenen Studie
C	Geringe Evidenz: 1 randomisierte Doppelblindstudie gegen eine andere Substanz und eine prospektive offene Studie
D	Auf Expertenmeinung basierend, unterstützt durch eine offene, prospektive Studie mit mindestens 10 Teilnehmern

iatry und Psychotherapie (SGPP) auf ihrer Internetseite 4 Leitlinien (5) aus den Jahren 2011 bis 2012. Die Leitlinie «Die somatische Behandlung der unipolaren depressiven Störungen» (6) orientiert sich an der internationalen Leitlinie der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) und der S3-Leitlinie/NVL der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). In dieser Publikation werden die Evidenzlevel jedoch anders als in Deutschland üblich eingeteilt (Tabelle 1).

Als einziges pflanzliches Arzneimittel wird *Hypericum perforatum* genannt und dem Evidenzlevel A zugeordnet, wobei im Wesentlichen die Cochrane-Review von 2005 zugrunde gelegt ist (7). In dieser Publikation wird explizit darauf hingewiesen, dass die Indikation «leichte und mittelschwere Depression» von Swissmedic nur für Depri-
vita® der Firma Permamed mit 900 mg *Hyperici herbae extractum* bestehe und dass alle anderen Johanniskrautpräparate nur für «unspezifische Verstimmungszustände» zugelassen seien.

Pflanzliche Arzneimittel in der Schweiz und ihr evidenzbasiertes Potenzial

Im Geschäftsbericht 2012 von Swissmedic wird die Zahl der Humanarzneimittel (Original-, Generika, Co-Marketing-Arzneimittel) mit 5069 angegeben. Davon sind 734 pflanzliche Arzneimittel. Addiert man zu diesen 1 ayurvedisches Arzneimittel und 6 tibetische Arzneimittel, kommt man auf 741 pflanzliche Arzneimittel, was einem Anteil von 14,61% an den zugelassenen Humanarzneimitteln entspricht (Abbildung 2). Von den pflanzlichen Arzneimitteln wurden 95 beziehungsweise 12,82 Prozent vom Bundesamt für Gesundheit in die Spezialitäten-Liste (SL) aufgenommen; diese wer-

den deshalb von der Grundversicherung der Krankenkassen übernommen (Abbildung 3).

Das evidenzbasierte Potenzial der pflanzlichen Arzneimittel in der Schweiz wird am Beispiel der Max Zeller Söhne AG in Romanshorn (9) aufgezeigt. Der Romanshorer Apotheker Max Zeller entwickelte 1864 den Zellerbalsam aus einer alten Klosterrezeptur. Im Laufe der Zeit entstand eines der führenden Schweizer Unternehmen, das pflanzliche Heilmittel entwickelt, herstellt und vertreibt. 1997 wurde als 100-prozentige Tochtergesellschaft die Zeller Medical AG gegründet, deren Präparate der SL-Liste von der Grundversicherung übernommen werden. Tabelle 2 zeigt die pflanzlichen Arzneimittel der Zeller Medical AG sowie die entsprechenden OTC-Präparate der Max Zeller Söhne AG.

Zur Beurteilung der Evidenzlevel der pflanzlichen Arzneimittel der Zeller Medical AG werden die Evidenzlevel des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ) (10), das von der Deutschen Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Vereinigung getragen wird, zugrunde gelegt (Tabelle 3).

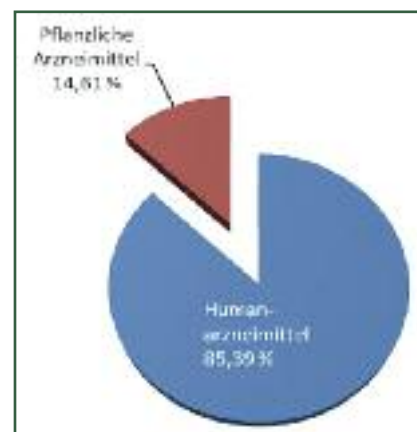


Abbildung 2: Anteil der pflanzlichen Arzneimittel an den Humanarzneimitteln in der Schweiz

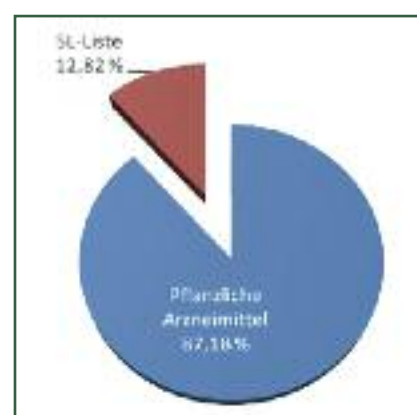


Abbildung 3: Anteil der pflanzlichen Arzneimittel in der SL-Liste

Cimifemin® uno/- forte

1 Tablette Ze 450 besteht aus 6,5 mg/13 mg Trockenextrakt. Die Indikation sind Beschwerden in den Wechseljahren (Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen, Nervosität, Verstimmungszustände). Die empfohlene Dosierung beträgt täglich 1 Tablette. Eine Therapiebeobachtung aus

Tabelle 2:

Pflanzliche Arzneimittel der Zeller AG und der Max Zeller Söhne AG

SL – Zeller Medical AG	OTC – Max Zeller Söhne AG
Cimifemin uno/-forte (Ze 450)	Cimifemin neo Tabl
Epogam 1000 Vegicaps soft	
Kardionin Filmtabl	Zeller Herz Filmtabl
Premens Tabl (Ze 440)	Prefemin Filmtabl
Prospanex	Prospan Hustensaft
Rebalance 250/500 Filmtabl (Ze 117)	Remotiv 250/500 Filmtabl
Redormin/Redormin 500 Filmtabl (Ze 91019)	Zeller Schlaf/-forte Filmtabl
Relaxane Tabl (Ze 185)	Zeller Entspannung Filmtabl
Tesalin N Filmtabl (Ze 339)	

Tabelle 3:

Evidenzlevel des ÄZQ

1	Es gibt ausreichende Nachweise für die Wirksamkeit aus systematischen Übersichtsarbeiten über zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien.
2	Es gibt Nachweise für die Wirksamkeit aus zumindest einer randomisierten, kontrollierten Studie.
3	Es gibt Nachweise für die Wirksamkeit aus methodisch gut konzipierten Studien, ohne randomisierte Gruppenzuweisung.
4a	Es gibt Nachweise für die Wirksamkeit aus klinischen Berichten.
4b	Stellt die Meinung respektierter Experten dar, basierend auf klinischen Erfahrungswerten beziehungsweise Berichten von Expertenkomitees.

dem Jahr 2007 (11), eine randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie von 2012 (12) und eine 2013 publizierte Anwendungsbeobachtung (13) an 442 Frauen mit Beschwerden in den Wechseljahren führen zur Einteilung in den Evidenzlevel 2.

Epogam® 1000 Vegicaps soft

1 Kapsel Epogam enthält 1000 mg Nachtkerzenöl mit mindestens 80 mg Gamolensäure. Die Indikation ist die unterstützende Behandlung und symptomatische Erleichterung von atopischen, ekzematösen Hauterkrankungen mit begleitendem Juckreiz. Die Dosierung ist für Erwachsene zweimal täglich 2 bis 3 Kapseln, für Kinder von 1 bis 12 Jahren zweimal täglich 1 bis 2 Kapseln. Es gibt zwei Metaanalysen mit 9 beziehungsweise 26 randomisierten, kontrollierten Studien (14, 15), was zur Einteilung in Evidenzlevel 1 führt.

Kardionin® Filmtabl

1 Filmtablette Kardionin enthält 450 mg Trockenextrakt aus Weissdornblättern mit Blüten und entspricht mindestens 6 Prozent Flavonoiden. Die Indikation ist nachlassende Leistungsfähigkeit des Herzens, welche mit leichter Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit einhergeht (NYHA 2). Die Dosierung ist für Erwachsene zweimal täglich 1 Filmtablette. Die Wirkung ist positiv inotrop, antihypertensiv, Herzfrequenzsenkend (16) sowie kardioprotektiv und antiarrhythmisch (17). Unter den vier in der SL zugelassenen Crataeguspräparaten hat Kardionin die Alleinstellung der oben beschriebenen Indikation, während für die anderen drei Präparate – Cardiplant® 450, Crataegus® Mepha, Faros® 300 – die Zulassung «nervöse Herzbeschwerden» lautet. Hier spricht die Semantik der Zulassung für Kardionin. Eine Metaanalyse

aus dem Jahr 2003 (18) sowie die Cochrane-Review von 2008 (19) führen zur Einteilung in Evidenzlevel 1.

Premens® Tabl

1 Filmtablette Ze 440 enthält 20 mg Trockenextrakt aus Mönchspfeffer. Die Indikationen sind prämenstruelle Beschwerden und Zyklusstörungen. Die Dosierung beträgt täglich 1 Filmtablette.

Eine offene Studie (20), eine Therapiebeobachtung (21), zwei randomisierte, kontrollierte Studien (22, 23) sowie eine systematische Review von 2013 (24) führen zur Einteilung in Evidenzlevel 2.

Prospanex® Hustensaft

5 ml Prospanex Hustensaft enthalten 35 mg Efeutrockenblätterextrakt. Die Indikationen sind übermässige Bildung von zähem Schleim und Erkältungshusten. Die Dosierung ist für Kleinkinder ab 2 Jahren dreimal täglich 2,5 ml, für Schulkinder ab 6 und Jugendliche dreimal täglich 5 ml sowie für Erwachsene dreimal täglich 7,5 ml Saft. Die pharmakologischen Wirkungen sind expektorierend durch Steigerung der Sekretolyse und Sekretomotorik sowie bronchospasmolytisch (25). Eine offene, multizentrische, kontrollierte Studie (26), eine randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie (27) sowie eine Anwendungsbeobachtung mit 9657 Patienten von 0 bis 98 Jahren (28) führen zur Einteilung in Evidenzlevel 2.

Rebalance® 250/500 Filmtabletten

1 Filmtablette Ze 117 enthält 250/500 mg Johanniskrauttrockenextrakt. Die Indikationen sind gedrückte Stimmung, Stimmungslabilität, innere Unruhe, Ängstlichkeit, Spannungszustände und damit einhergehende Ein- und Durchschlafstörung. Die

Dosierung ist für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zweimal täglich 250 mg/ einmal täglich 500 mg. Es gibt 18 randomisierte, kontrollierte Studien und zwei Metaanalysen, als wichtigste Publikation die positive Cochrane-Review von 2005 (29). Die Wirksamkeit und die Sicherheit des Hypericum-Extrakts Ze 117 beweisen eine randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie mit 159 Patienten (30) sowie zwei randomisierte kontrollierte Doppelblindstudien gegen Fluoxetin mit 240 Patienten (31) und Imipramin mit 324 Patienten (32). Dabei zeigt sich Ze 117 Plazebo hochsignifikant überlegen und gegenüber Fluoxetin und Imipramin äquivalent in der Wirkung sowie überlegen in der Verträglichkeit. Die gute Verträglichkeit wurde auch in der Langzeitanwendung über ein Jahr belegt (33). Damit gilt für Ze 117 der Evidenzlevel 1.

Redormin®/Redormin® 500 Filmtabletten

1 Filmtablette Ze 91019 enthält 250/500 mg Trockenextrakt aus Baldrianwurzel und 60/120 mg Trockenextrakt aus Hopfenzapfen. Die Indikationen sind Ein- und Durchschlafstörungen sowie unruhiger Schlaf. Die Dosierung ist für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren 2 bis 3 Tabletten Redormin beziehungsweise 1 bis 1½ Tabletten Redormin 500 mg eine Stunde vor dem Schlafengehen, Kinder ab 6 Jahren 1 Tablette Redormin beziehungsweise ½ Tablette Redormin 500 mg. Beide Extrakte ergänzen sich bei der Therapie von Schlafstörungen nicht organischer Ursache (ICD 10: F51.0–F51.2): Baldrian wirkt wie endogenes Adenosin und erhöht die Schlafbereitschaft; Hopfen wirkt wie endogenes Melatonin und unterstützt die Rhythmizität (34). Eine randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie gegen Diphenhydramin (35) sowie eine randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie (36) führen zur Einteilung in den Evidenzlevel 2.

Relaxane® Filmtabletten

1 Filmtablette Ze 185 enthält 90 mg Trockenextrakt aus Pestwurzurzeln, 90 mg aus Baldrianurzeln, 90 mg aus Passionsblumenkraut, 60 mg aus Melissenblättern. Die Indikationen sind Nervosität, Spannungs- und Unruhezustände, Prüfungsangst, die sich unter anderem in krampfartigen Magen-Darm-Beschwerden, erhöhter Reizbarkeit, gelegentlichen Ein- und Durchschlafstörungen äussern können. Die Dosierung

ist für Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren dreimal täglich 1 Tablette. Randomisierte, kontrollierte Studien im Vergleich zu Bromazepam (37) und Oxazepam (38) sowie eine randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie (39) beweisen die Wirksamkeit und die Sicherheit von Ze 185 und führen zur Einteilung in den Evidenzlevel 2.

Tesalin® N Filmtabletten

1 Filmtablette Ze 339 enthält den CO₂-Extrakt aus den Blättern von Petasites hybridus (L.) Gaertn., B. Mey. et Scherb. entspr. 8 mg Petasinen. Die Indikation ist die Behandlung von Symptomen der allergischen Rhinitis und deren Beschwerden an Augen, Nase und im Rachenraum. Die Dosierung ist für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren 2 bis 3 x 1 Filmtabl. Vier randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudien gegen Cetirizin 10 mg (40), gegen Plazebo als Dosisfindungsstudie (41), gegen Plazebo und Fexofenadin 180 mg (42) sowie gegen Plazebo und Desloratadin 5 mg (43) führen zur Einteilung in den Evidenzlevel 2.

Fazit

Die evidenzbasierte Phytotherapie gibt Ärzten, Apothekern, Patienten, Zulassungsbehörden und Krankenversicherungen wertvolle Belege für die Wirksamkeit und die Sicherheit der untersuchten Medikamente. Sie ist die Grundlage für medizinisch-wissenschaftliche Leitlinien und auch für die Übernahme von Medikamenten durch die Grundversicherung in der Schweiz. Während die Kostenübernahme zum Ende des Jahres 2012 für 95 der 741 pflanzlichen Arzneimittel (inkl. 1 ayurvedisches und 6 tibetische Arzneimittel) gegeben war, sind in der Schweiz im Vergleich zu Deutschland kaum Leitlinien vorhanden. Hier sind primär die medizinischen Fachgesellschaften, in erster Linie die SMGP aufgerufen, durch Arbeit in Expertenkomitees die Leitliniendiskussion zu eröffnen. Die Hersteller pflanzlicher Arzneimittel können diese Diskussion durch Änderung der Semantik von Zulassungen durch ICD-10-gestützte Diagnosen, durch systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen bereits vorhandener Studien sowie durch neue randomisierte, kontrollierte Studien unterstützen. ◆

Adresse des Referenten

PD Dr. med. Dr. h. c. Andreas Schapowal

Facharzt für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde

Facharzt FMH für Allergologie

und klinische Immunologie

Psychosomatische und psychosoziale Therapie,

Phytotherapie, Manuelle Medizin

Hochwangstr. 3

7302 Landquart

andreas@schapowal.ch

Interessenkonflikte: keine deklariert

Literatur:

1. www.awmf-online.de.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2012. 50 Jahre AWMF.
3. www.gcp-service.com.
4. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-049l_Szk_Rhinosinusitis_2011-07.pdf.
5. <http://www.psychiatrie.ch/index-sgpp-de.php?frameset=36&pagenum=0>.
6. Holsboer-Trachsler E et al. Die somatische Behandlung der unipolaren depressiven Störungen. Schweiz Med Forum 2010; 10 (46): 802–809.
7. Linde K, Mulrow CD, Berner M, Egger M. St John's wort for depression. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2: CD000448.
8. <http://www.swissmedic.ch/org/00064/00066/00323/>, swissmedic: Geschäftsbericht 2012: 23.
9. www.zellerag.ch.
10. www.aezq.de.
11. Lopatka L et al. Die Traubensilberkerze in der Behandlung menopausaler Beschwerden – Ergebnisse einer Therapiebeobachtung mit Cimifemin® uno. Journal für Menopause 2007; 2: 3–7.
12. Schellenberg R et al. Dose-Dependent Effects of the Cimicifuga racemosa Extract Ze 450 in the Treatment of Climacteric Complaints: A Randomized, Placebo-Controlled Study. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2012, doi:10.1155/2012/260301.
13. Drewe J et al. The effect of a Cimicifuga racemosa extracts Ze 450 in the treatment of climacteric complaints – an observational study. Phytomedicine 2013; 20: 659–666.
14. Morse PF, Horrobin DF, Manku MS, et al. Meta-analysis of placebo-controlled studies of the efficacy of Epogam in the treatment of atopic eczema. Relationship between plasma essential fatty acid changes and clinical response. Br J Dermatol 1989; 121: 75–90.
15. Morse NL, Clough PM. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials of Efamol evening primrose oil in atopic eczema. Where do we go from here in light of more recent discoveries? Curr Pharm Biotechnol 2006; 7: 503–524.
16. E/S/C/O/P Monographs, Second Edition 2003: Crataegi folium cum flore.
17. Koch E et al. Standardized Extracts from Hawthorn Leaves and Flowers in the Treatment of Cardiovascular Disorders – Preclinical and Clinical Studies. Planta medica 2011; 77(11): 1123–1128.
18. Pittler MH et al. Hawthorn Extract for Treating Chronic Heart Failure: Meta-analysis of Randomized Trials. Am J Med 2003; 114: 665–674.
19. Pittler MH et al. Hawthorn extract for treating chronic heart failure. The Cochrane database of systematic reviews (online) 2008: CD005312.
20. Berger D et al. Efficacy of Vitex agnus castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). Arch Gynecol Obstet 2000; 264: 150–153.
21. Falch BS, Bitzer J, Polasek W. Die Behandlung des prämenstruellen Syndroms (PMS) mit dem Vitex-agnus-castus-Extrakt Ze 440: Eine Therapiebeobachtung. Therapiewoche 2003; 19: 287–288.
22. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomized, placebo controlled study. BMJ 2001; 322: 134–137.
23. Schellenberg R et al. Dose-dependent efficacy of the Vitex agnus castus extract Ze 440 in patients suffering

from premenstrual syndrome. Phytomedicine 2012; 19: 1325–1331.

24. van Die M et al. Vitex agnus-castus Extracts for Female Reproductive Disorders: A Systematic Review of Clinical Trials. Planta Med 2013; 79: 562–575.
25. Runkel F et al. In-vitro-Studien: Ein Beitrag zum Wirkmechanismus von Efeu. Pharmazeutische Zeitung 2005; 4/5: 19–25.
26. Bolbot Y et al. 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 November 2004.
27. Mansfeld HJ et al. Therapie des Asthma bronchiale mit Efeublätter-Trockenextrakt. MMW 1998; 140(39): 16–30.
28. Fazio S et al. Tolerance, safety and efficacy of Hedera helix extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. Phytomedicine 2009; 16(1): 17–24.
29. Linde K, Mulrow CD, Berner M, Egger M. St John's wort for depression. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2: CD000448.
30. Schrader E, Meier B, Brattström A. Hypericum Treatment of mild-moderate depression in a placebo-controlled study. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. Human Psychopharmacol 1998; 13: 163–169.
31. Schrader E. Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. Internat Clin Psychopharmacol 2000; 15: 61–68.
32. Woelk H. Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. BMJ 2000; 321: 536–539.
33. Brattström A. Long-term effects of St. John's wort (Hypericum perforatum) treatment: A 1-year safety study in mild to moderate depression. Phytomedicine 2009; 16: 277–283.
34. Brattström A. Scientific evidence for a fixed extract combination (Ze 91019) from valerian and hops traditionally used as a sleep-induced aid. Wien Med Wochenschr 2007; 157 (13–14): 367–370.
35. Morin CM et al. Valerian-Hops Combination and Diphenhydramine for Treating Insomnia: a Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. Sleep 2005; 28(11): 1307–1313.
36. Koetter U et al. A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Prospective Clinical Study to Demonstrate Clinical Efficacy of a Fixed Valerian Hops Extract Combination (Ze 91019) in Patients Suffering from Non-Organic Sleep Disorder. Phytother Res 2007; DOI: 10.1002/ptr.2167.
37. Gerhard U et al. Die sedative Akutwirkung eines pflanzlichen Entspannungsdaragees im Vergleich zu Bromazepam. Schweiz. Rundschau Med (PRAXIS) 1991; 80 (52): 1481–1486.
38. Schellenberg R et al. Pflanzlicher Tagestranquiliizer Ze 185 und Oxazepam im klinischen und neurophysiologischen Vergleich bei Patienten mit psychovegetativen Beschwerden. Zeitschrift Phytotherapie 2004; 25: 289–295.
39. Melzer M et al. Fixed herbal drug combination with and without Butterbur (Ze 185) for the treatment of patients with somatoform disorders: randomized, placebo-controlled, pharmacological trial. Phytother Res 2009; 23(9): 1303–1308.
40. Schapowal A on behalf of Petasites Study Group. Randomised controlled trial of butterbur and cetirizine for treating seasonal allergic rhinitis. BMJ 2002; 324: 144–146.
41. Schapowal A on behalf of Petasites Study Group. Butterbur Ze 339 for the treatment of intermittent allergic rhinitis. Dose-dependent efficacy in a prospective, double-blind, placebo-controlled study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004; 130: 1381–1386.
42. Schapowal A on behalf of Petasites Study Group. Treating intermittent allergic rhinitis a prospective, randomized, placebo and antihistamine-controlled study of Butterbur extract Ze 339. Phytother Res 2005; 19: 530–537.
43. Dumitru A et al. Petasol butenoate complex (Ze 339) relieves allergic rhinitis-induced nasal obstruction more effectively than Desloratadine. JACI 2011; 127(6): 1515–1521.