



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

**Klinische Studien bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit: Update unter den
Aspekten eines meta-narrativen Reviews**

Melzer, J ; Saller, R

DOI: <https://doi.org/10.1159/000351720>

Other titles: Clinical studies in peripheral arterial occlusive disease: update from the aspects of a meta-narrative review

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-80249>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Melzer, J; Saller, R (2013). Klinische Studien bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit: Update unter den Aspekten eines meta-narrativen Reviews. *Forschende Komplementärmedizin*, 20(Suppl 2):17-21.

DOI: <https://doi.org/10.1159/000351720>

Klinische Studien bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit: Update unter den Aspekten eines meta-narrativen Reviews

Jörg Melzer^{a,b,c} Reinhard Saller^a

^a Institut für Naturheilkunde, Universitätsspital Zürich, Schweiz

^b Abteilung für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Evangelisches Krankenhaus Königin-Elisabeth-Herzberge,

^c Hochschule für Gesundheit und Sport, Berlin, Deutschland

Schlüsselwörter

Claudicatio intermittens · Phytotherapie · Padma 28 · Rheologika · Phosphodiesterase-III-Hemmer · Pleiotropie · Multi-Target-Mechanismus · CAM

Zusammenfassung

Hintergrund: Atherosklerose ist eine Systemerkrankung. Die Assoziation mit dem metabolischen Syndrom bedingt ein multimodales Therapie-Setting zur Symptomlinderung sowie zur Primär- und Sekundärprävention. In der Therapieplanung sind Informationen zur Evidenz der Interventionen und eine logische Grundlage für eine sinnvolle Kombination wichtig. **Methode:** Für einen meta-narrativen Review (MNR) zur Evidenz komplementärmedizinischer und konventioneller Pharmakotherapien bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) wurden mittels systematischer Literaturrecherche (Datenbanken z.B. MEDLINE; Suchbegriffe z.B. Pharmakotherapie) bis September 2012 Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) unter den Aspekten Netzwerkpharmakologie und Forschungsparameter evaluiert. **Ergebnisse:** Es wurden 4 verwertbare Meta-Analysen gefunden. Gegenüber Placebo bewirken die Vera eine signifikante Zunahme der maximalen Gehstrecke um 63,5 m (95% Konfidenzintervall (CI) 27,11–99,91 m; Padma 28, Tibetische Rezeptur), 41,3 m (95% CI –7,1–89,7 m; Cilostazol, Phosphodiesterase-III-Hemmer), 43,8 m (95% CI 14,1–73,6 m; Pentoxifyllin, Rheologikum) und 71,2 m (95% CI 13,3–129,0 m; Naftidrofuryl, Rheologikum). Einzig für Padma 28 wurde die klinische Relevanz, definiert als Verlängerung der maximalen Gehstrecke um >100 m, analysiert und unter Verum von 18,2% der Patienten gegenüber 2,1% unter Placebo erreicht (Odds Ratio 10; 95% CI 3,03–33,33). Je 1 konventionelles und komplementärmedizinisches Arzneimittel zeigten außerdem signifikante pleiotrope Effekte (Padma 28 und Cilostazol (z.B. Reduktion der Triglyceride)). **Schlussfolgerungen:** Der MNR zeigt, dass gemäß meta-analytischer Evidenz Naftidrofuryl und Padma 28 zur Therapie früher Stadien der PAVK klinisch relevant wirksam sind. Inwiefern die theoretische Kombinierbarkeit von Pharmaka zur Verbesserung der Systemerkrankung nach netzwerkpharmakologischen Aspekten (z.B. Synergien pleiotroper Effekte, Reduktion von Nebenwirkungen durch niedrigere Tagesdosen) zur klinischen Wirksamkeit beiträgt, muss in einer mehrarmigen RCT evaluiert werden.

Hinweis: Padma 28 (Swissmedic No. 58436) ist in der Schweiz auch unter den Namen Padmed Circosan (Swissmedic No. 60131) und Arteria-vita (Swissmedic No. 62863) erhältlich und kassenzulässig.

Keywords

Claudicatio intermittens · Phytotherapie · Padma 28 · Rheological drug · Phosphodiesterase III inhibitor · Pleiotropy · Multi-target mechanism · CAM

Summary

Clinical Studies in Peripheral Arterial Occlusive Disease: Update from the Aspects of a Meta-Narrative Review

Background: Atherosclerosis is a systemic disease. Its association with the metabolic syndrome requires a multimodal therapy setting, to alleviate symptoms and for primary and secondary prevention. In the planning of the therapy, information about evidence of the interventions and a rationale for reasonable combinations are important. **Method:** For compiling a meta-narrative review (MNR) on the evidence of complementary and conventional pharmacotherapy in peripheral arterial occlusive disease (PAOD), the literature was searched for meta-analyses of randomized controlled trials (RCTs). These were evaluated taking into account network-pharmacological aspects and research parameters. **Results:** 4 suitable meta-analyses were found. In comparison to placebo, treatments with verum showed a significant improvement of the maximum walking distance of 63.5 m (95% confidence interval (CI) 27.11–99.91 m; Padma 28, Tibetan Formula), 41.3 m (95% CI –7.1–89.7 m; cilostazol, phosphodiesterase III inhibitor), 43.8 m (95% CI 14.1–73.6 m; pentoxifylline, rheological drug), and 71.2 m (95% CI 13.3–129.0 m; naftidrofuryl, rheological drug). Only for Padma 28, clinical relevance, defined as an increase of the maximum walking distance by >100 m, was analyzed and reached by 18.2% of the verum and 2.1% of the placebo patients (odds ratio 10; 95% CI 3.03–33.33). 1 conventional and 1 complementary drug additionally showed to have significant pleiotropic effects (Padma 28 and cilostazol (e.g. reduction of triglycerides)). **Conclusions:** According to meta-analytic evidence, naftidrofuryl and Padma 28 show clinically relevant efficacy for the treatment of early stages of PAOD. The extent to which the theoretically possible combination of different drugs contributes to improve the systemic disease under a network-pharmacological rationale remains to be shown in a multi-armed RCT.

Einleitung

Die Atherosklerose tritt in der Regel generalisiert in verschiedenen Gefäßabschnitten (koronar, zerebral, viszeral, peripher) auf und ist eine chronische Systemerkrankung [1, 2]. Wichtigste Präventionsfaktoren sind Lebensstilmodifikationen (unter anderem naturheilkundliche Ordnungstherapie [3] genannt), z.B. ausreichend körperliche Aktivität, vollwertige Ernährung, Reduktion von anhaltendem Dysstress [4–6], die auch in der Sekundär- und Tertiärprävention eine wichtige Rolle spielen. Zusätzlich sind medikamentöse Therapien zur Behandlung und Risikoreduktion notwendig. Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist eine Folge der Atherosklerose und die Claudicatio intermittens ihr häufigstes klinisches Symptom. Die Prävalenz liegt je nach epidemiologischer Studie (z.B. abhängig von Bevölkerungsgruppe, Messmethode) zwischen 1 und 5% und nimmt ab dem 60. Lebensjahr zu (etwa 12% >65 Jahre, 40% >85 Jahre) [7]. Die Claudicatio intermittens bedeutet eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität der Patienten.

Als nicht pharmakologische Behandlung ist Gehtraining nach wie vor die effektivste Behandlungsmethode, wie eine Meta-Analyse mit 4 randomisierten klinischen Studien (RCTs) zeigt (signifikante Verbesserung der maximalen Gehstrecke um 179,1 m; 95% Konfidenzintervall (CI) 60,2–298,1 m) [8, 9]. Rauchstopp ergab eine nichtsignifikante Verbesserung um 46,7 m (95% CI 14,1–73,6 m; 1 RCT) [8].

Die symptomatische Pharmakotherapie der Claudicatio intermittens lässt sich in synthetische Arzneimittel (klassische Rheologika wie Pentoxifyllin und Naftidrofuryl [8], Phosphodiesterase-III-Hemmer wie Cilostazol [10] oder Prostazyklin-Analoga wie Prostaglandin E1 (PGE1) [11]) und komplementärmedizinische Arzneimittel (z.B. Extrakte aus Ginkgoblättern wie EGb 761 [12, 13], pulverisierte Arzneipflanzen wie Padma® 28 [14]) unterscheiden.

Die klinische Forschung hat sich gemäß der Evidenz basierten Medizin (EbM) bisher mit RCTs und Meta-Analysen zu den einzelnen Pharmaka beschäftigt, wobei ein Vergleich aufgrund zum Teil unterschiedlicher Parameter schwierig ist. Die pharmakologische Forschung befasst sich im Rahmen der Netzwerkpharmakologie mit pleiotropen Effekten und multiplen Wirk- und Zielorten im menschlichen Organismus. Integrale Wirkstoffkombinationen nativer Arzneipflanzen, d.h.

ihre Extrakte oder Mischungen, sind als genuine Vielstoffgemische dazu prädestiniert, als Modell unter multipharmakologischer Perspektive analysiert zu werden. In Form eines meta-narrativen Reviews (MNR) zur Pharmakotherapie der Claudicatio intermittens werden Ergebnisse aus der klinischen und pharmakologischen Forschung hinsichtlich netzwerkpharmakologischer Aspekte evaluiert.

Methode

Der MNR – oder die Synthese zu definierten klinischen Fragestellungen – ist eine neue Methode, die sich aus der Kritik an der ausschließlichen Betrachtung reiner Forschungsevidenz in der EbM entwickelt hat [15].

Ein MNR untersucht eine Fragestellung aus multidisziplinärer Perspektive und diskutiert so neue Lösungsansätze. Der vorliegende MNR evaluiert die Evidenz komplementärmedizinischer und synthetischer Pharmakotherapien bei PAVK. Die Literaturrecherche erfolgte in elektronischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE) mit Suchbegriffen (PAVK oder PAK und Meta-Analyse und Pharmakotherapie, zusätzlich: Cilostazol, Naftidrofuryl, Pentoxifyllin, Ginkgo, Padma, Prostanoid sowie maximale Gehstrecke) jeweils vom Beginn der Datenbanken bis September 2012. Eingeschlossen wurden Meta-Analysen aus RCTs mit Angabe der maximalen Gehstrecke. Die Evaluation der Datenlage erfolgte unter Aspekten von Netzwerkpharmakologie und klinischen sowie statistischen Forschungsparametern hinsichtlich der logischen Grundlage für eine modifizierbare Multipharmakotherapie der Claudicatio intermittens.

Ergebnisse

Klinische Evidenz

Die Suche ergab 4 Meta-Analysen mit Angabe der maximalen Gehstrecke. Gegenüber Placebo führte die Behandlung mit Verum jeweils zu einer signifikanten Zunahme der maximalen Gehstrecke (Tab. 1). Die vorgestellten Meta-Analysen zeigten jedoch eine Varianz der Messparameter, was die Vergleichbarkeit sehr einschränkt.

Forschungsparameter

Das Gewicht der Forschungsevidenz aus Meta-Analysen wird immer wieder kontrovers diskutiert [16, 17]. Ein berech-

Tab. 1. Ergebnisse der 4 gefundenen Meta-Analysen zur Pharmakotherapie der PAVK Fontaine-Stadium II

Arzneimittel	Anzahl RCTs	Behandlungsdauer, Monate	Dosierung, mg/Tag	Verlängerung der maximalen Gehstrecke, m	95% CI	Referenz
Padma 28 ^a	5	4	1854–2295	63,5	27,11–99,91	[14]
Cilostazol	7	3–6	200	49,7	24,23–75,18	[10]
Pentoxifyllin	7	1–12	400–1200	43,8	14,1–73,6	[8]
Naftidrofuryl	2	3–6	400–800	71,2	13,3–129,0	[8]

CI = Konfidenzintervall, RCT = randomisierte kontrollierte Studie.

^aRe-Analyse der individuellen Patientendaten nach ITT.

^bSignifikante, aber klinisch nicht relevante Verbesserung unter 100 mg/Tag (31,94 m; 12,35–51,53 m; 2 RCTs), kein signifikantes Ergebnis unter 300 mg/Tag (1 RCT).



Abb. 1. Die Inhaltsstoffe von Padma 28 (Foto: Fabrice Fouilett, Christian Kleemann).

tiger Kritikpunkt betrifft die Heterogenität der eingeschlossenen RCTs. Einige Forschergruppen tolerieren Divergenzen in Bezug auf Behandlungsdauer (bis zum 12-Fachen bei Pentoxifyllin) oder Dosierung (bis zum 3-Fachen bei Pentoxifyllin). Diese Heterogenität mag auf bisher fehlende allgemeine Untersuchungsstandards zurückgehen, allerdings bleibt zu bedenken, dass die Forderung nach Vereinheitlichung auch arbiträr und einseitig sein kann. Einige Forschungsgruppen schließen nur RCTs mit großer Homogenität ein, zum Teil sogar mit einer Re-Analyse der Rohdaten nach Intent-to-Treat (ITT)-Kriterien [14].

In den hier dargestellten Meta-Analysen wird die maximale Gehstrecke (absolute Claudicatio-Strecke) analysiert, teilweise ergänzt durch die schmerzfreie Gehstrecke (initiale Claudicatio-Strecke). Einzelne Studien messen den besser objektivierbaren Diagnoseparameter Ankle/Brachial-Index (ABI). Während die Richtlinien der European Medicines Agency (EMA) die initiale Gehstrecke als primären und die absolute Gehstrecke als sekundären Zielparameter [18, 19] empfehlen, geben die amerikanischen Organisationen beide Parameter und den ABI als diagnostisches Verfahren neben Doppler-Sonographie und Computertomographie (CT)-Angiographie an [20].

Weiter stellt sich die Frage der klinischen Relevanz von statistisch signifikanten Ergebnissen. So geben 2 Meta-Analysen nur die prozentuale Verbesserung der maximalen Gehstrecke ohne Nennung des Basiswerts an (z.B. Cilostazol: 22,6% unter 50 und 28,6% unter 100 mg, 8 RCTs; Prostan-

ide: 30%; CI 11–50%, 8 RCTs) [11, 21]. 1 Meta-Analyse zu Ginkgoextrakten gibt nur den Effekt an (1,23; 95% CI 1,16–1,31; Überlegenheit gegenüber Placebo) [22]. Ein weiteres Ergebnis zu Ginkgoextrakten mit einer Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke von 34 m (95% CI 26–43; 8 RCTs) wurde nicht nur von den Autoren [12] hinsichtlich der klinischen Relevanz kontrovers diskutiert [22, 23]. Es bleibt unklar, warum die Autoren zum Vergleich nicht die gepoolten Daten der maximalen Gehstrecke angaben, die immerhin in 7 RCTs untersucht wurde. Eine aktuelle Meta-Analyse zu Ginkgoextrakten zeigte wiederum eine nichtsignifikante Zunahme der maximalen Gehstrecke um 64,5 m (CI –1,8–130,7 m; 11 RCTs, Stadium II, 1,5–24 Monate, 120–300 mg/Tag) [13]. Eine neuere Meta-Analyse zu Naftidrofuryl gab ebenso keine maximale Gehstrecke, sondern die relative Verbesserung an (1,40, 95% CI 1,19–1,63; 7 RCTs, 3–12 Monate, 600–633 mg/Tag, 64% Komedikation mit Acetylsalicylsäure) [24]. Dies ist insofern bedauerlich, als die Autoren die individuellen Patientendaten nach ITT analysiert hatten. Eine Meta-Analyse zu ACE-Hemmern (ACE = Angiotensin convertierendes Enzym) ergab keinen signifikanten Unterschied zu Placebo [25].

Bei den in den MNR eingeschlossenen Meta-Analysen wurde einzig für Padma 28 die klinische Relevanz näher untersucht und als Verlängerung der maximalen Gehstrecke um >100 m definiert. Dies wurde von 18,2% der Patienten unter Verum und von 2,1% unter Placebo erreicht (Odds Ratio 10; 95% CI 3,03–33,33).

Aber nicht nur unterschiedliche physiologische oder statistische Forschungsparameter werden in der klinischen Forschung zur PAVK diskutiert. Definitionsgemäß gehören neben der Forschungsevidenz die klinische Erfahrung und die Patientenwerte zur EbM. Patientenwerte rücken gerade bei chronischen Erkrankungen und Multimorbidität immer mehr in den Fokus der klinischen Forschung. Während in manchen RCTs zur Claudicatio intermittens funktionelle Parameter der Lebensqualität (*quality of life* (QoL)) mit untersucht wurden [10, 21]), steht mit dem «Pleasure, Arousal, Dominance Quality of Life Questionnaire» (PADQOL) nun erstmals ein komplexer krankheitsbezogener Fragebogen für psychometrische Aspekte zur Verfügung [26].

Netzwerkpharmakologie

Pflanzliche Arzneimittel sind genuine Vielstoffgemische, die vonseiten der konventionellen Pharmakologie bisher als *dirty drugs* minderer Qualität angesehen wurden. Allerdings gibt es in der Phytotherapie Unterschiede z.B. zwischen standardisierten Ginkgoextrakten, die in ihrer Zusammensetzung weniger komplex sind als das auf einer tibetischen Rezeptur beruhende Arzneimittel Padma 28 aus 20 pulverisierten Arzneipflanzen, 1 Mineral und 1 ätherischen Öl (Abb. 1). Im Kombinationspräparat liegt die Tagesdosis der einzelnen Arzneidrogen unter den in Monographien empfohlenen Tagesdosen bei Verwendung als Monopräparat. Die Einzeldrogen könnte man daher sogar als unterdosiert ansehen, aber die Meta-Analyse zur klinischen Datenlage zeigt eine Wirksamkeit, die sich hypothetisch aus der kumulativen Dosis der Einzeldrogen zu einem komplexen Gesamtwirkstoff ergibt.

Die Pleiotropie, d.h. die unterschiedlichen biologischen Einzeleffekte von Arzneien [27], lassen sich am Beispiel von Padma 28 verdeutlichen. Experimentelle Studien zeigen antioxidative und anti-inflammatorische Effekte [28–32] sowie die Hemmung der Bildung freier Radikale und Einflüsse auf die Thrombolyse [33, 34], was bei der Rolle von Thrombozyten als Mediatoren von Inflammation und Thrombose im akuten und chronischen Verlauf der Atherosklerose bedeutsam scheint [35]. Weiter scheinen Effekte von Polysacchariden sowie des ätherischen Öls D-Kampfer mit Terpenkomponente (immunmodulierend bzw. zirkulationsfördernd) wichtig [36]. Neben pleiotropen Effekten werden hierbei Wirkungen an unterschiedlichen Zielorganen deutlich, weshalb auch die Hypothese von Multi-Target-Mechanismen gerechtfertigt ist [37, 38]. Inwiefern hier synergistische, additive oder inhibitorische Effekte eintreten, muss in experimentellen Untersuchungen verifiziert werden.

Das 2007 geprägte Paradigma der Existenz von Arznei-Ziel-Netzwerken, der Netzwerkpharmakologie [39], lässt sich anhand der klinischen Evidenz zu Padma 28 verdeutlichen: Pleiotrope Effekte und Multi-Target-Mechanismen führen neben der Hauptwirkung bei Claudicatio intermittens (Verlängerung der maximalen Gehstrecke) zu relevanten Nebeneffekten (statistisch signifikante Reduktion von Triglyceriden, Blutzucker, systolischem und diastolischem Blutdruck), die bei der Systemerkrankung Atherosklerose mit ihren metabolischen Veränderungen bedeutsam sind.

Auch konventionelle Arzneimittel zeigen pleiotrope Effekte, wie etwa Cilostazol, das in der Dosierung von 100 mg zusätzlich eine Reduktion der Triglyceride um 15,8% und eine Zunahme des High-Density-Lipoprotein(HDL)-Cholesterins um 12,8% zeigte [21]. Andere Medikamente, die multimorbide Patienten mit Atherosklerose einnehmen, haben pleiotrope Zusatzeffekte: etwa die lipidsenkenden Statine mit zusätzlich anti-inflammatorischen und anti-oxidativen Effekten [40] oder die blutdrucksenkenden Sartane (AT1-Antagonisten) mit zusätzlich metabolischer Begleitwirkung der Erhöhung der Insulinsensitivität [41]. Während bisher solche Begleitwirkungen eher als Nebeneffund gesehen wurden, erfahren sie durch die netzwerkpharmakologische Betrachtung zunehmend klinisches Interesse.

Diskussion

Hinsichtlich der heutigen Multipharmakotherapie bei PAVK rücken pleiotrope Effekte und Multi-Target-Mechanismen zunehmend ins Blick- und Forschungsfeld. Komplementärmedizinische Arzneimittel, vor allem phytotherapeutische Vielstoffgemische, stellen netzwerkpharmakologisch Prototypen für die Untersuchung von Haupt- und Nebeneffekten, Synergien und Interaktionen dar. Die Herausforderungen und Schwierigkeiten einer zukünftigen wissenschaftlichen Netzwerk-Polypharmakotherapie der Claudicatio intermittens umfassen a) die konsequente Umsetzung einheitlicher Forschungsparameter für RCTs (z.B. Diagnose- und Zielparame-ter, homogene Behandlungsdauer und Tagesdosis sowie die QoL) und b) die Analyse von Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von konventionellen Arzneimitteln untereinander sowie mit komplementärmedizinischen Vielstoffgemischen.

Für kardiovaskuläre Erkrankungen allerdings, für die die PAVK einer Art Marker für die systemische Atherosklerose darstellt und zur Multimorbidität der Patienten führt (z.B. metabolisches Syndrom mit Diabetes, Bluthochdruck) [42, 43], scheinen pleiotrope, metabolisch relevante Wirkungen vorteilhaft, um Behandlungsrichtlinien zur Multipharmakotherapie zugunsten einer netzwerkpharmakologisch begründeten Multipharmakotherapie zu modifizieren.

Trotz unschlüssiger Ergebnisse zur Verbesserung der maximalen Gehstrecke bieten Gingkoextrakte (240 mg/Tag, 2 Monate) interessante Befunde hinsichtlich der Reduktion atherosklerotischer Nanoplaques [44, 45]. Dies könnte für die Sekundärprävention relevant sein, und eine neuere In-vivo-Studie zeigte unter der Kombination von Cilostazol mit einem Gingkoextrakt einen additiven Effekt [46].

Die direkte Vergleichbarkeit unterschiedlicher Interventionen kann allerdings nur in einer mehrarmigen RCT erreicht werden. Hinsichtlich der Interaktion angesichts von schon erfolgreicher Polypharmazie werfen netzwerkpharmakologische Hypothesen nochmals ganz neue Fragen und Herausforderungen auf, um multimorbide Patienten zukünftig sinnvoll und sicher zu therapieren.

Fazit

Gemäß meta-analytischer Evidenz sind Naftidrofuryl und Padma 28 in klinisch relevantem Ausmaß zur Therapie früher Stadien der PAVK wirksam. Inwiefern die theoretische Kombinierbarkeit von Pharmaka zur Verbesserung der Systemerkrankung nach netzwerkpharmakologischen Aspekten (Synergien pleiotroper Effekte, weniger Nebenwirkungen durch Reduktion der Tagesdosen) klinische Wirksamkeit bringt, muss eine mehrarmige RCT zeigen.

Disclosure Statement

J.M. erhielt von der Padma AG im September 2012 eine Reisekostenerstattung sowie ein Rednerhonorar für einen Vortrag zum vorliegenden Thema. Die Darstellung der Daten von Vortrag und Artikel unterlagen ausschließlich seiner Interpretation sowie der des Koautors.

Literatur

- Hankey GJ: Vascular disease of the heart, brain and limbs: new insights into a looming epidemic. *Lancet* 2005;366:1753–1754.
- Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z: Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005;366:1773–1783.
- Melzer J, Melchart D, Saller R: Entwicklung der Ordnungstherapie durch Bircher-Benner in der Naturheilkunde im 20. Jh. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2004;11:293–303.
- Andersson KE, Hellstrand P: Dietary oats and modulation of atherogenic pathways. *Mol Nutr Food Res* 2012;56:1003–1013.
- Kones R: Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Des Dev Ther* 2011;5:325–380.
- O'Keefe JH, Carter MD, Lavie CJ: Primary and secondary prevention of cardiovascular diseases: a practical evidence-based approach. *Mayo Clin Proc* 2009;84:741–757.
- McDermott MM: The magnitude of the problem of peripheral arterial disease: epidemiology and clinical significance. *Cleve Clin J Med* 2006;73(suppl 4):S2–S7.
- Girolami B, Bernardi E, Prins MH, Ten Cate JW, Hettiarachchi R, Prandoni P, Girolami A, Buller HR: Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:337–345.
- Watson L, Ellis B, Leng GC: Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD000990.
- Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP: Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD003748.
- Reiter M, Bucek RA, Stümpflen A, Dirisamer A, Minar E: Prostanoids in the treatment of intermittent claudication – a meta-analysis. *Vasa* 2002;31:219–224.
- Pittler MH, Ernst E: *Ginkgo biloba* extract for the treatment of intermittent claudication: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2000;108:276–281.
- Nicolai SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL, Prins MH, Teijink JA: *Ginkgo biloba* for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD006888.
- Melzer J, Brignoli R, Diehm C, Reichling J, Do D-D, Saller R: Treating intermittent claudication with Tibetan medicine Padma 28: does it work? *Atherosclerosis* 2006;189:39–46.
- Wong G, Greenhalgh T, Westhorp G, Buckingham J, Pawson R: RAMESES publication standards: meta-narrative reviews. *BMC Med* 2013;11:20.
- LeLorier J, Grégoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F: Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 1997;337:536–542.
- Voss PH, Rehfuss EA: Quality appraisal in systematic reviews of public health interventions: an empirical study on the impact of choice of tool on meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 2013;67:98–104.
- Committee for Proprietary Medicinal Products: Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of peripheral arterial occlusive disease. CPMP/EWP/714/98, Revision 1, 2002.
- European Stroke Organisation: SC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851–2906.
- Creager MA, Belkin M, Bluth EI, Casey DE Jr, Chaturvedi S, Dake MD, Fleg JL, Hirsch AT, Jaff MR, Kern JA, Malenka DJ, Martin ET, Mohler ER 3rd, Murphy T, Olin JW, Regensteiner JG, Rosenwasser RH, Sheehan P, Stewart KJ, Treat-Jacobson D, Upchurch GR Jr, White CJ, Ziffer JA: 2012 ACCF/AHA/ACR/SCAI/SIR/STS/SVM/SVNSVS key data elements and definitions for peripheral atherosclerotic vascular disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (writing committee to develop clinical data standards for peripheral atherosclerotic vascular disease). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:294–357.
- Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P: Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2002;90:1314–1319.
- Horsch S, Walther C: *Ginkgo biloba* special extract EGb 761 in the treatment of peripheral arterial occlusive disease (PAOD) – a review based on randomized, controlled studies. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004;42:63–67.
- Linde K, ter Riet G, Hondras M, et al.: Cochrane complementary medicine field. Systematic reviews of herbal medicines – an annotated bibliography. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2003;10(suppl 1):17–27.
- De Backer T, Vander Stichele R, Lehtert P, Van Bortel L: Nafidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *BMJ* 2009;338:b603.
- Shahin Y, Mazarfi F, Chetter I: Do angiotensin converting enzyme inhibitors improve walking distance in patients with symptomatic lower limb arterial disease? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Surg* 2011;9:209–213.
- Treat-Jacobson D, Lindquist RA, Witt DR, Kirk LN, Schorr EN, Bronas UG, Davey CS, Regensteiner JG: The PADQOL: development and validation of a PAD-specific quality of life questionnaire. *Vasc Med* 2012;17:405–415.
- Saller R: Tibetische Heilmittel bei chronischen Erkrankungen. *Forsch Komplementmed* 2006;13(suppl 1):VII–VIII.
- Chisolm GM, Steinberg D: The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview. *Free Radic Biol Med* 2000;28:1815–1826.
- Lönn ME, Dennis JM, Stocker R: Actions of 'antioxidants' in the protection against atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2012;53:863–884.
- Rosenson RS, Stafforini DM: Modulation of oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis by lipoprotein-associated phospholipase A2. *J Lipid Res* 2012;53:1767–1782.
- Yiannakopoulou EC: Does pharmacodynamic interaction of nonenzymatic antioxidants modify response to antioxidant therapy in the process of atherosclerosis? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012;17:366–372.
- Dowling JK, O'Neill LA: Biochemical regulation of the inflammasome. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2012;47:424–443.
- Suter M, Richter C: Anti- and pro-oxidative properties of PADMA 28, a Tibetan herbal formula. *Redox Rep* 2000;5:17–22.
- Altermatt R, von Felten A: In-Vitro-Untersuchungen mit Padma 28: Hemmung der Thrombozytenfunktion. *Schweiz Z Ganzheitsmed* 1992;78(suppl 1):7–12.
- Fuentes QE, Fuentes QF, Andrés V, Pello OM, de Mora JF, Palomo GI: Role of platelets as mediators that link inflammation and thrombosis in atherosclerosis. *Platelets* 2012;24:255–262.
- Ueberall F, Fuchs D, Vennos C: Das anti-inflammatorische Potential von Padma 28 – Übersicht experimenteller Daten zur antiatherogenen Wirkung und Diskussion des Vielstoffkonzepts. *Forsch Komplementmed* 2006;13(suppl 1):7–12.
- Csermely P, Agoston V, Pongor S: The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design. *Trends Pharmacol Sci* 2005;26:178–182.
- Espinoza-Fonseca LM: The benefits of the multi-target approach in drug design and discovery. *Bioorg Med Chem* 2006;14:896–897.
- Gertsch J: Botanical drugs, synergy, and network pharmacology: forth and back to intelligent mixtures. *Planta Med* 2011;77:1086–1098.
- Liao JK, Laufs U: Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:89–118.
- Schmermund A, Erbel R: Therapie der Arteriosklerose. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:41–47.
- Faxon DP, Creager MA, Smith SC Jr, Pasternak RC, Olin JW, Bettmann MA, Criqui MH, Milani RV, Loscalzo J, Kaufman JA, Jones DW, Pearce WH: Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Executive summary: Atherosclerotic Vascular Disease Conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation* 2004;109:2595–2604.
- Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, Pittrow D, von Stritzky B, Teppohl G, Trampisch HJ: High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004;172:95–105.
- Rodríguez M, Ringstad L, Schäfer P, Just S, Hofer HW, Malmsten M, Siegel G: Reduction of atherosclerotic nanoplaque formation and size by *Ginkgo biloba* (EGb 761) in cardiovascular high-risk patients. *Atherosclerosis* 2007;192:438–444.
- Siegel G, Schäfer P, Winkler K, Malmsten M: *Ginkgo biloba* (EGb 761) in arteriosclerosis prophylaxis. *Wien Med Wochenschr* 2007;157:288–294.
- Jung IH, Lee YH, Yoo JY, Jeong SJ, Sonn SK, Park JG, Ryu KH, Lee BY, Han HY, Lee SY, Kim DY, Lee H, Oh GT: *Ginkgo biloba* extract (GbE) enhances the anti-atherogenic effect of cilostazol by inhibiting ROS generation. *Exp Mol Med* 2012;44:311–318.