



Figura 1. *Iberis amara* L. (carrasque blanco o iberis amarga). Foto: S. Cañigüeral.

# Evidencia clínica de STW 5 (Iberogast®) en patología digestiva

Salvador Cañigüeral

Roser Vila

Unitat de Farmacologia, Farmacognòsia i Terapèutica. Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació. Universitat de Barcelona, Barcelona

Dirección de contacto:

Salvador Cañigüeral

Unitat de Farmacologia, Farmacognòsia i Terapèutica. Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació. Universitat de Barcelona

Av. Joan XXIII, 27-31  
ES-08028 Barcelona

s.canigüeral@ub.edu

## Resumen

La dispepsia funcional (DF) y el síndrome del intestino irritable (SII) son las alteraciones gastrointestinales funcionales más frecuentes. Requieren un tratamiento multifactorial ya que su aparición se relaciona con diversas afecciones funcionales, como alteraciones de la motilidad, hipersensibilidad gastrointestinal, inflamación, alteración de la microbiota intestinal, estrés y trastornos psicológicos, entre otros. SWT 5 es una combinación de 9 extractos vegetales con actividades sinérgicas y complementarias que es capaz de modular la motilidad gástrica e intestinal, inhibe la secreción ácida gástrica, tiene actividad antiinflamatoria y protectora de la mucosa, y reduce la hipersensibilidad intestinal.

Desde 1990, se ha demostrado una eficacia estadísticamente significativa en 6 ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego y controlados: cinco en DF (4 frente a placebo y uno frente a cisaprida) y uno en SII (frente a placebo). La eficacia en DF y SII también se ha mostrado en estudios observacionales que involucran más de 5000 adultos y 44000 niños tratados con STW 5. La combinación de extractos presenta una excelente tolerabilidad y un buen perfil de seguridad, con una incidencia de efectos adversos muy baja.

## Palabras clave

Dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, malestar digestivo, STW 5, *Iberis amara*, manzanilla común, angélica, alcaravea, cardo mariano, celidonia, melisa, menta piperita, regaliz.

## Evidência clínica de STW 5 (Iberogast®) em patologia digestiva

### Resumo

A dispepsia funcional (DF) e a síndrome do cólon irritável (SCI) são as alterações gastrointestinais funcionais mais frequentes. Requerem um tratamento multifactorial, porque o seu aparecimento está relacionado com vários distúrbios funcionais, tais como alterações de motilidade, hipersensibilidade gastrointestinal, inflamação, microbioma intestinal alterado, stress e distúrbios psicológicos, entre outros. SWT 5 é uma combinação de 9 extractos vegetais com actividades sinérgicas e complementares que podem modular a motilidade gástrica e intestinal, têm actividade inibidora da secreção ácida gástrica, anti-inflamatória e protectora da mucosa, e reduzem a sensibilidade intestinal.

Desde 1990, demonstrou-se uma eficácia estatisticamente significativa em seis ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, e controlados: cinco em DF (4 versus placebo e um versus cisaprida) e um em SCI (versus placebo). A eficácia no tratamento de DF e SCI também foi demonstrada através de estudos observacionais envolvendo mais de 5000 adultos e 44000 crianças tratadas com STW 5. A combinação dos extractos mostra uma excelente tolerabilidade e um bom perfil de segurança, com uma incidência muito baixa de efeitos adversos.

### Palavras-chave

Dispepsia funcional, síndrome do cólon irritável, desconforto digestivo, STW 5, *Iberis amara*, camomila, angélica, cominho, cardo-mariano, quelidónia, erva-cidreira, hortelã-pimenta, alcaçuz.

### Introducción

Los trastornos gastrointestinales funcionales (TGIF) son aquellos que no se explican por anomalías estructurales o bioquímicas del organismo. Afectan a un gran segmento de la población, constituyendo una causa muy frecuente de consulta en atención primaria y la más frecuente en gastroenterología. Sin embargo, muchos pacientes que padecen TGIF nunca solicitan atención médica, por lo que los médicos, probablemente, sólo detectan una pequeña parte del problema. Los TGIF tienen un impacto significativo en las actividades cotidianas y la calidad de vida de los pacientes, lo que provoca un malestar emocional debido a sus síntomas crónicos. Además, generan una gran carga económica a través de los gastos médicos directos y la pérdida de productividad<sup>(1-3)</sup>.

## Clinical evidence of STW 5 (Iberogast®) in digestive pathology

### Abstract

Functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS) are the most frequent functional gastrointestinal (GI) disorders. They require a multifactorial treatment since they appear to be related to several functional conditions, such as alterations of motility, hypersensitivity, inflammation, alteration of the gut microbiota, stress and psychological disorders, among others. SWT 5 is a combination of 9 herbal extracts with synergistic and complementary activities that is able to modulate gastric and intestinal motility, inhibits gastric acid secretion, shows mucosal anti-inflammatory and protective activities, and reduces intestinal hypersensitivity.

Since 1990, statistically significant efficacy has been shown in 6 randomized, double-blind, controlled clinical trials: five in DF (4 versus placebo and one in front of cisapride) and one in IBS (versus placebo). The efficacy in DF and IBS has also been shown in observational studies involving more than 5000 adults and 44000 children treated with STW 5. The combination of extracts presents an excellent tolerability and a good safety profile, with a very low incidence of adverse effects.

### Keywords

Functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, digestive discomfort, STW 5, *Iberis amara*, chamomile, angelica, caraway, milk thistle, celandine, lemon balm, peppermint, licorice.

La fisiopatología de los TGIF es extremadamente compleja, con interacciones entre las áreas digestiva y neuronal y la microbiota. Por ello, los criterios de Roma IV consideran los TGIF como alteraciones de la interacción entre el cerebro y el tracto gastrointestinal. En ellos se observan síntomas relacionados con cualquier combinación de los siguientes mecanismos: dismotilidad, hipersensibilidad visceral, alteración de los reflejos intestinales (intrínsecos y extrínsecos), anormal procesamiento de las sensaciones viscerales por el sistema nervioso central, alteración de la función inmune y de la barrera mucosa, trastornos psicológicos y disbiosis. El predominio y la combinación de estos mecanismos son probablemente los responsables de las diferentes patologías digestivas funcionales, entre las cuales la dispepsia funcional (DF) y el síndrome del intestino

irritable (SII) son las más frecuentes. Se estima que cada una afecta aproximadamente a un 5-40% de la población, amplitud de rango ligada principalmente a la variabilidad en la definición de las patologías y a la zona geográfica considerada (1, 4-6). Los criterios diagnósticos empleados actualmente en clínica para la DF y el SII son los criterios de Roma IV, que datan del 2016 y se resumen en la TABLA 1.

La DF se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: plenitud postprandial, saciedad temprana, dolor y ardor epigástricos, sin evidencia de enfermedad estructural que pueda explicar dichos síntomas (9). Dependiendo de la predominancia de síntomas y el momento en el que aparecen, la DF puede clasificarse en dos tipos: el síndrome de distrés postprandial y el síndrome de dolor epigástrico.

Diversos mecanismos contribuyen a explicar estos síntomas (9-12). Por una parte, las alteraciones de la motilidad gastroduodenal son muy frecuentes en la DF y se relacionan con la aparición de reflujo gastroesofágico, la disminución de la acomodación del fundus y cuerpo estomacales a la recepción de alimentos, la sobredistensión e hipomotilidad del antro, la distribución anormal del contenido gástrico y el retraso del vaciamiento gástrico. Por otra parte, se observa hipersensibilidad visceral, tanto mecánica (a la distensión) como química (a la acidez, por ejemplo) y en un 40% de pacientes con DF, inflamación duodenal, con alteración de la función barrera de la mucosa y de su permeabilidad. Estos mecanismos fisiopatológicos de la DF se resumen en la FIGURA 2. La DF también se ha relacionado con factores psicológicos, particularmente con trastornos como la ansiedad, la depresión y la neurosis. La

implicación del SNC en la DF se observa, asimismo, en la alteración del procesamiento de las sensaciones de dolor en algunos pacientes.

Finalmente, cabe señalar que la infección por *Helicobacter pylori* se considera una posible causa de los síntomas de la DF. Sin embargo, si la erradicación de la bacteria mediante el tratamiento adecuado da lugar a la eliminación sostenida de los principales síntomas, esa dispepsia se clasifica actualmente como dispepsia asociada a *H. pylori* y no como dispepsia funcional (11).

La prevalencia poblacional de la DF varía según la región que se trate, observándose valores globales altos (10–40%) en los países occidentales y bajos (5–30%) en Asia, sin tener en cuenta la definición de dispepsia funcional empleada (4).

El SII se caracteriza por la presencia de dolor abdominal recurrente asociado a alteraciones del ritmo defecatorio, ya sea en forma de estreñimiento, de diarrea, o de la alternancia de ambas, acompañado, frecuentemente, de hinchazón y distensión abdominal (7).

Si bien la patogenia del SII aún no está clara, diversos mecanismos se consideran implicados en la fisiopatología de los síntomas. Tradicionalmente, se han considerado la alteración de la motilidad intestinal, la hipersensibilidad visceral, las interacciones cerebro-intestino y la angustia psicosocial. Actualmente, se consideran importantes también la activación inmune anormal de la mucosa y la modificación de la microbiota intestinal, así como la alteración de la permeabilidad de la pared intestinal (2, 13, 14).

Criterios diagnósticos	
Dispepsia funcional (DF)	Síndrome del intestino irritable (SII)
1. Presencia de uno o más de los siguientes síntomas: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Plenitud posprandial molesta.</li> <li>b) Saciedad temprana molesta.</li> <li>c) Dolor epigástrico molesto.</li> <li>d) Ardor epigástrico molesto.</li> </ul> 2. No hay evidencia de enfermedad estructural (habitualmente se realiza una endoscopia oral) que podría explicar los síntomas.	Presencia de dolor abdominal recurrente que debe estar presente al menos un día a la semana en los últimos 3 meses, con dos o más de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Se asocia a la defecación.</li> <li>2. Está relacionado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones.</li> <li>3. Está relacionado con un cambio en la consistencia de las deposiciones.</li> </ul>
Duración	
Criterios: deben cumplirse como mínimo en los 3 últimos meses. Inicio de los síntomas: mínimo 6 meses antes.	

TABLA 1. Criterios de Roma IV (2016) para el diagnóstico de la dispepsia funcional y el síndrome del intestino irritable (7-9).

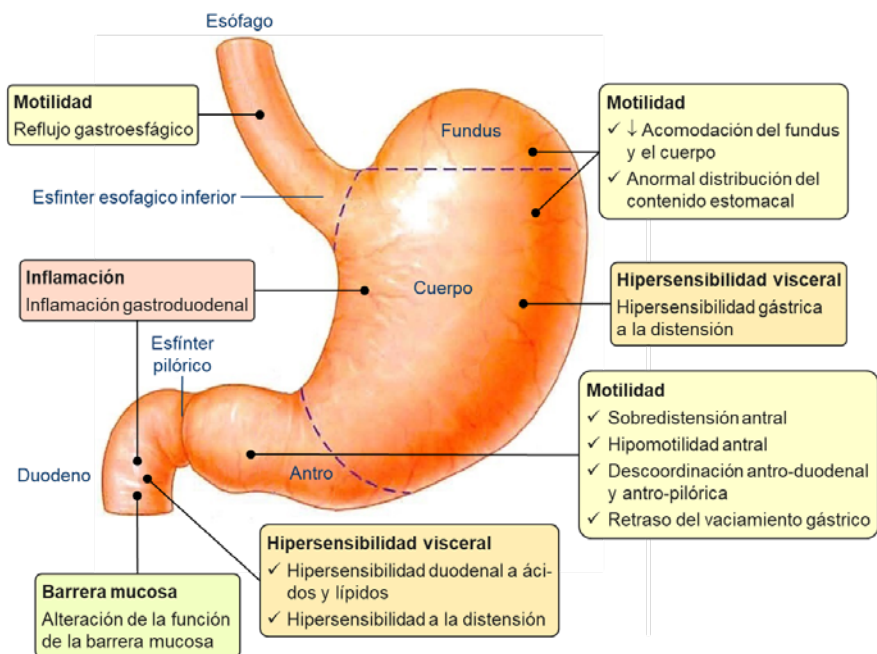


FIGURA 2. Principales mecanismos gastroduodenales implicados en la dispepsia funcional.

La prevalencia del SII es muy variable según los países, desde un 1,1% en Francia e Irán hasta un 35,5% en México. La prevalencia regional agrupada se sitúa en un 17,5% en América Latina, 9,6% en Asia, 7,1% en Norteamérica, Europa, Australia y Nueva Zelanda, y un 5,8% en Oriente Medio y África <sup>(6)</sup>.

La DF y el SII no son mutuamente excluyentes. Una encuesta a gran escala sobre salud y nutrición realizada en Francia (que involucró a más de 35.000 personas) identificó que el 15% de las personas tenía sospecha de DF, el 28% tenía SII y el 6% tenía ambas. Sin embargo, en otros estudios se ha descrito que la población de pacientes afectados por SII y DF oscila entre el 10% y el 27% <sup>(11, 15)</sup>.

Dada la diversidad de mecanismos implicados en la fisiopatología de la DF y el SII, resulta adecuado un abordaje terapéutico multifactorial. SWT 5 es una mezcla de extractos vegetales con un conjunto de acciones sinérgicas y complementarias que ofrece esta posibilidad. El objetivo de este trabajo es presentar la base mecanística multidiana de SWT 5 que explica su eficacia en el tratamiento de la DF y el SII y la evidencia clínica que avala esta última.

### Composición de SWT 5

SWT 5 está constituido por una mezcla de 9 extractos líquidos (TABLA 2): extracto hidroalcohólico (etanol 50%) de planta fresca de *Iberis amara* L. (carraspique blanco) y los extractos hidroalcohólicos (etanol 30%) de flor manzanilla común, raíz de angélica, fruto de alcaravea, celidonia, raíz de regaliz, hoja de melisa, fruto de cardo mariano y hoja de menta piperita. Los principales grupos de constituyentes que se encuentran en las 9 plantas mencionadas son cinco: terpenos (incluyendo triterpenos, sesquiterpenos y monoterpenos), aceite esencial (que con frecuencia contienen también terpenos volátiles), cumarinas, flavonoides y ácidos fenóles. Algunos de los constituyentes de las diferentes drogas vegetales tienen actividades similares y se complementan entre ellos, contribuyendo al perfil farmacológico global de la mezcla <sup>(16)</sup>.

### Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Las siguientes acciones han sido descritas para SWT 5: moduladora de la motilidad gastrointestinal, reguladora de la acidez gástrica, protectora de la mucosa gastrointestinal, antiinflamatoria y reductora de la hipersensibilidad

visceral. A continuación, se detallan estas actividades y un resumen gráfico de las mismas se muestra en la FIGURA 4. Se han ensayado tanto la mezcla de extractos como los extractos por separado, lo cual ha permitido conocer la aportación de cada uno de ellos a la actividad global de STW 5 en los diferentes mecanismos de acción conocidos. Un resumen de ello se presenta en la FIGURA 5<sup>(17, 18)</sup>.

### Modulación de la motilidad gastrointestinal

Diversos síntomas de la DF, tales como saciedad temprana, náuseas, calambres y dolor epigástrico, pueden estar relacionados con trastornos de la motilidad en el estómago que alteran la acomodación del fundus y el cuerpo a los alimentos ingeridos. Asimismo, la relajación transitoria del tono del esfínter esofágico inferior favorece la aparición de reflujo gastroesofágico, propiciando el desarrollo de síntomas como ardor epigástrico. Por lo que se refiere al antro del estómago, una hipomotilidad en esta zona puede alterar el vaciamiento gástrico y favorecer síntomas como hinchazón y sensación de plenitud. En relación con la motilidad intestinal, la espasticidad colónica o la hipertonicidad muscular pueden provocar los síntomas de estreñimiento o diarrea observados en el SII<sup>(17, 19)</sup>.

#### - Esfínter esofágico inferior

Un estudio *in vitro*<sup>(20)</sup> en musculatura del esfínter esofágico inferior de cobaya ha demostrado que STW 5 estimula, de forma dosis-dependiente, su tono basal sin afectar la musculatura gástrica inmediatamente adyacente ni el píloro.

#### - Estómago

STW 5 presenta una actividad diferenciada en las partes proximal y distal del estómago. Provoca la relajación del fundus y el cuerpo, zona donde se recibe el alimento desde el esófago, lo cual favorece la acomodación del estómago al alimento ingerido. En cambio, incrementa la motilidad del antro, favoreciendo el transporte de los alimentos hacia el duodeno a través del píloro. Estas actividades fueron inicialmente demostradas *in vitro*, estudiando la actividad sobre tiras musculares de diferentes zonas del estómago de cobayas en baño de órganos<sup>(21, 22)</sup>. También se han estudiado los extractos individuales, comprobando que los de angélica y manzanilla común son los que muestran mayor actividad espasmolítica sobre fundus y cuerpo, mientras que los más activos sobre la contracción del antro son los de melisa y celidonia, aunque otros extractos también contribuyen de forma menos intensa.

Posteriormente, la actividad de STW 5 ha sido confirmada en un estudio clínico aleatorizado, a doble ciego, frente a placebo, con voluntarios sanos a los que se administró en días distintos STW 5 y placebo a través de una sonda orogástrica. Se observó que STW 5 aumenta significativamente el volumen proximal del estómago, así como el índice de motilidad antral en los 60 minutos posteriores a la administración de STW 5, sin afectar las presiones pilórica o duodenal<sup>(23)</sup>.

Disolvente de extracción / droga vegetal	RDE <sup>a</sup>	% (v/v)
<b>Extracto hidroalcohólico (etanol 50%):</b>		
Planta entera fresca de <i>Iberis amara</i> L. (carraspique blanco o iberis amarga)	1:1,5-2,5	15
<b>Extractos hidroalcohólicos (etanol 30%):</b>		
Flor de <i>Matricaria recutita</i> L. (manzanilla común)	1: 2-4	20
Raíz de <i>Angelica archangelica</i> L. (angélica)	1: 2,5-3,5	10
Fruto de <i>Carum carvi</i> L. (alcaravea)	1: 2,5-3,5	10
Parte aérea de <i>Chelidonium majus</i> L. (celidonia)	1: 2,5-3,5	10
Raíz de <i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (regaliz)	1: 2,5-3,5	10
Hoja de <i>Melissa officinalis</i> L. (melisa)	1: 2,5-3,5	10
Fruto de <i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn. (cardo mariano)	1: 2,5-3,5	10
Hoja de <i>Mentha x piperita</i> L. (menta piperita)	1: 2,5-3,5	5

TABLA 2. Composición de STW 5. Características principales de los 9 extractos líquidos que constituyen la combinación.

<sup>a</sup> RDE: Relación droga-extracto.





*Iberis amara* L.



*Matricaria recutita* L.



*Angelica archangelica* L.



*Carum carvi* L.



*Chelidonium majus* L.



*Glycyrrhiza glabra* L.



*Melissa officinalis* L.



*Silybum marianum* (L.) Gaertn



*Mentha x piperita* L.

FIGURA 3. Plantas a partir de las cuales se preparan los extractos que se combinan en STW 5. Fotos: S. Cañigueral y B. Vanaclocha.

De todo ello se concluye que STW 5 mejora la acomodación del estómago a la digestión de alimentos, así como el procesado mecánico y el transporte del contenido gástrico.

**- Intestino**

STW 5 tiene una actividad dual sobre la motilidad intestinal. Diversas investigaciones <sup>(24, 25)</sup> *in vitro* en íleo de cobaya han demostrado que es capaz tanto de aumentar el tono basal como de ejercer una acción espasmolítica, dependiendo de la situación basal del intestino: contrae los músculos atónicos pero relaja los músculos previamente contraídos por acción de la acetilcolina, la histamina o la prostaglandina F2.

Estas acciones se han podido confirmar también *in vitro* en preparaciones de duodeno, yeyuno, íleon y colon de ratas y ratones, así como de tejido de intestino delgado y colon humanos. La actividad espasmolítica se debe principalmente a los extractos de menta piperita, angélica y regaliz, mientras que la estimulante del tono muscular está producida sobre todo por el de iberis amarga <sup>(18)</sup>.

**Actividad protectora de la mucosa y reguladora de la acidez gástrica**

La hiperacidez gástrica puede contribuir a los síntomas de la DF, como el ardor y el dolor epigástricos. Por su parte, la alteración de la mucosa se ha relacionado tanto con la DF como el SII.

En experimentos *in vivo*, realizados en rata, se ha demostrado que STW 5 tiene un efecto protector sobre la producción de úlceras gástricas inducidas por indometacina. Esta actividad se asocia a una disminución de la acidez del jugo gástrico así como de la producción de ácido en el jugo gástrico. Además, comparado con diversos antiácidos comerciales de uso corriente, STW 5 produce una menor acidez de rebote. *In vitro*, STW 5 ha demostrado una fuerte actividad inhibitoria de la producción de ácido en células parietales aisladas de cobaya estimuladas con histamina o dibutilil cAMP. Por otra parte, cabe señalar que STW 5 no tiene efecto sobre la acidez gástrica fisiológica, en ausencia de estimulación. Si bien todos los extractos de STW 5 contribuyen a la regulación de la acidez, los más activos son los de iberis amarga, manzanilla y celidonia, seguidos por los de menta piperita y regaliz <sup>(18, 26, 27)</sup>.

Por lo que se refiere a la protección de la mucosa, en ratas tratadas con indometacina, STW 5 provoca un aumento significativo de la secreción tanto de mucina como de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), dos sustancias cuyos niveles se relacionan con un buen estado de la mucosa <sup>(26, 27)</sup>. Si bien la mayor parte de extractos intervienen en este efecto protector, cabe destacar el de cardo mariano por su potente actividad estimulante de la producción de mucina <sup>(18)</sup>.

**Acción antiinflamatoria**

Tanto la DF como el SII pueden tener un componente de inflamación gastrointestinal crónica de bajo grado. STW 5

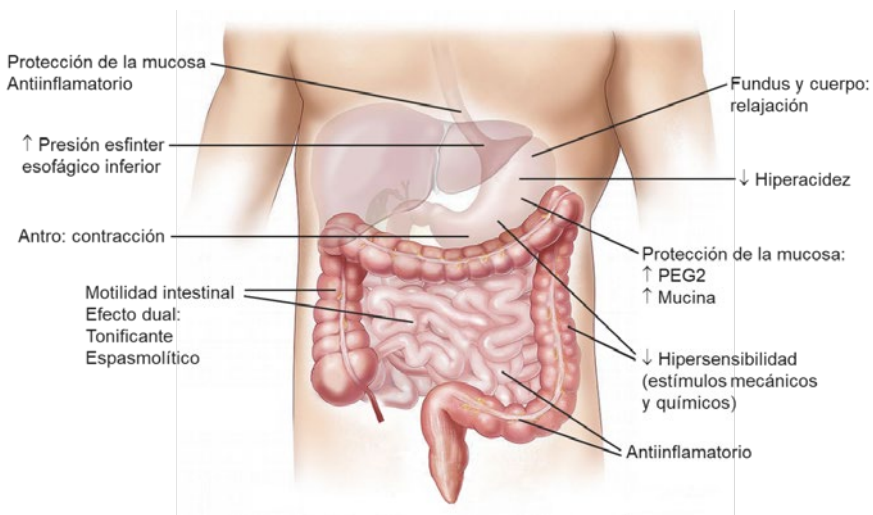


FIGURA 4. Mecanismo de acción multifactorial de STW 5 en la dispepsia funcional y el síndrome del intestino irritable. Figura elaborada a partir de Abdel-Aziz *et al.* (2017) <sup>(18)</sup>.

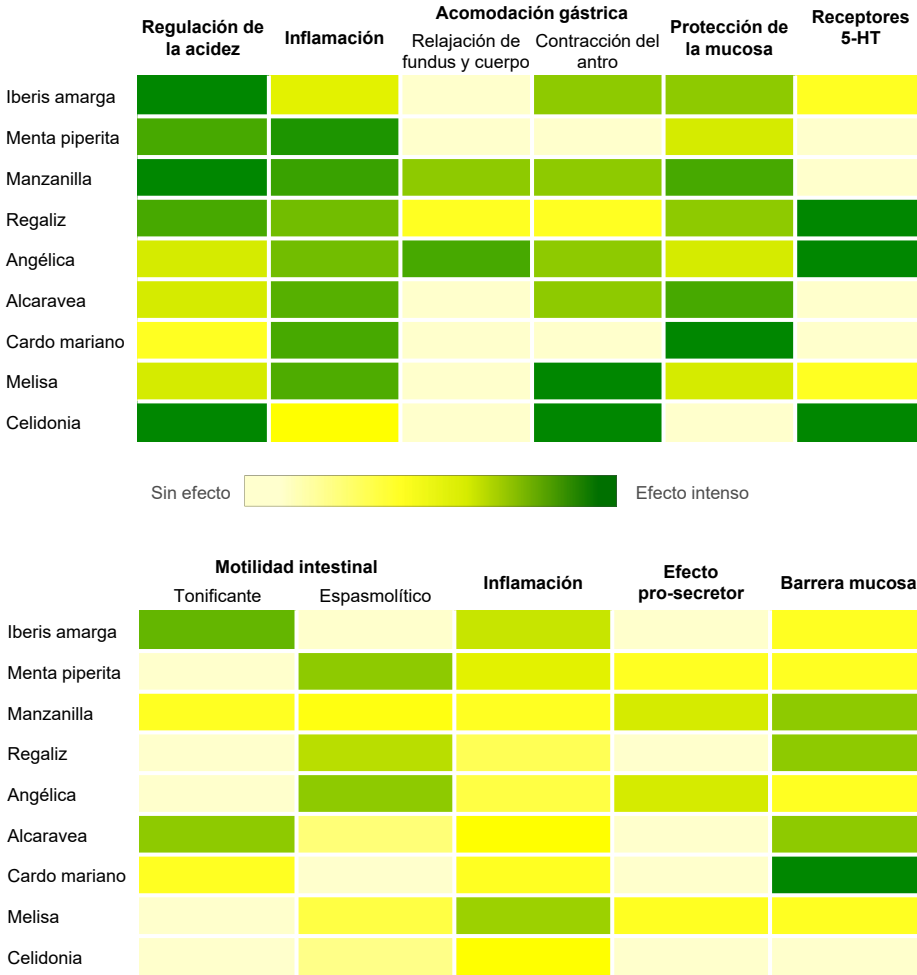


FIGURA 5. Contribución de los diferentes extractos de la combinación a la actividad global de STW 5 en diferentes mecanismos patológicos implicados en la dispepsia funcional y el síndrome del intestino irritable. Las intensidades relativas de los efectos de cada extracto se presentan en intensidad de color (amarillo claro para ausencia de efecto y efectos débiles hasta verde oscuro para efectos fuertes). Figura adaptada de Allescher y Abdel-Aziz <sup>(39)</sup>.

ha demostrado actividad antiinflamatoria en diversos modelos *in vitro* e *in vivo*. Entre ellos se encuentran modelos que cubren diferentes partes del tracto gastrointestinal, como esofagitis por reflujo, gastritis inducida por indometacina y colitis inducida por dextrán sulfato sódico o por ácido 2,4,6-trinitrobenzen-sulfónico <sup>(26, 28-30)</sup>.

La mayor parte de extractos participan en esta actividad <sup>(18)</sup>, en la cual se consideran implicados diversos mecanismos:

inhibición de la 5-lipooxigenasa, disminución de la producción de leucotrienos y otras citoquinas proinflamatorias, actividad antioxidante y captadora de radicales libre, así como el aumento de la producción de mucus y de PGE<sub>2</sub> <sup>(31-33)</sup>.

**Reducción de la hipersensibilidad visceral**

Los pacientes que sufren de DF o de SII perciben los estímulos de los alimentos ingeridos y los procesos de diges-



tión como mucho más intensos de lo adecuado. Ello se relaciona con una hipersensibilidad visceral aumentada en el tracto gastrointestinal. En diversos ensayos, tanto *in vivo* (rata) como *in vitro*, se ha demostrado que STW 5 reduce esta hipersensibilidad, ya que disminuye la estimulación de las neuronas aferentes inducida por estímulos tanto mecánicos (distensión) como químicos (serotonina, bradikinina, sustancia P). La actividad de STW 5 se relaciona con el bloqueo de receptores de la serotonina (5-HT), con afinidad sobre los 5-HT<sub>4</sub> y, en menor grado sobre los 5-HT<sub>3</sub>. También se une a receptores muscarínicos M<sub>3</sub> y a receptores opioides<sup>(34-36)</sup>.

**Efecto pro-secretor en el intestino**

Estudios *in vitro* en preparaciones de tejido intestinal humano y de células epiteliales T84 han demostrado que STW 5 aumenta de forma dosis dependiente la secreción de iones en el intestino delgado y grueso humano. Este efecto pro-secretor se debe al aumento de los flujos epiteliales de Cl a través de los canales CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) y canales de Cl dependientes de Ca<sup>++</sup>. Este mecanismo podría contribuir también a la eficacia de STW 5 en el SII, particularmente en relación con los episodios de estreñimiento<sup>(37)</sup>. Si bien ninguno de los extractos es muy potente, los más activos son los de angélica y manzanilla, seguidos por los de menta piperita y melisa, observándose un efecto aditivo en STW 5<sup>(38)</sup>.

**Evidencia clínica de la eficacia**

Desde 1990 se han publicado 12 estudios clínicos que confirman la eficacia en DF y SII. De ellos, 6 ensayos, que incluyen en conjunto unos 1100 pacientes (415 de ellos tratados con STW 5), son aleatorizados, a doble ciego y controlados, ya sea con placebo y/o con fármacos de referencia. De ellos, 5 abordan el tratamiento de la DF (TABLA 3) y uno el SII. Los otros 6 son estudios observacionales (TABLA 4) que involucran más de 50.000 pacientes, entre los cuales se encuentran más de 44.000 niños.<sup>(40)</sup>

**Dispepsia funcional**

En 5 ensayos se estudió STW 5 (20 gotas, tres veces al día) en el tratamiento de la DF: en 4 de ellos frente a placebo y en uno frente a Cisaprida. Antes de iniciar el tratamiento los pacientes fueron sometidos a una fase de lavado de una semana (2 semanas en uno de los ensayos), sin medicación que pudiera afectar el sistema gastrointestinal. La duración del tratamiento fue de 4 semanas (salvo en uno que fue de 8 semanas) y en dos de ellos se hizo un seguimiento posterior de hasta 6 meses. Se desarrolló y validó un parámetro primario de eficacia, la escala de síntomas gastrointestinales (GIS, *Gastrointestinal Symptom Score*), que engloba 10 síntomas gastrointestinales específicos de la DF evaluados en escalas de Likert de 5 puntos<sup>(40)</sup>. Los síntomas incluidos son: náusea, vómito, hinchazón, espasmos abdominales, saciedad precoz, erucción ácida/acidez estomacal, mareo, pérdida de apetito, malestar re-

Autor, año (ref.)	Diseño	Número de pacientes <sup>a</sup>	Indicación, dosis/día y parámetros clínicos	Eficacia	Seguridad y tolerabilidad
Buchert, 1994 <sup>(41)</sup>	Aleatorizado Doble ciego Control: placebo Lavado previo: 2 semanas Tratamiento: 4 semanas Multicéntrico	Total: 243 STW 5: 82 Placebo: 80	Dispepsia no ulcerosa 3 x 20 gotas STW 5 Cambios en escala GIS <sup>b</sup>	Reducción significativa de puntuación GIS con STW 5 STW 5 significativamente superior al placebo (p < 0,0001).	Tolerabilidad de STW 5 evaluada como buena o muy buena por el 89% de los pacientes. Sin diferencias de tolerabilidad con el placebo. Sin cambios relevantes para la seguridad en los datos de laboratorio.
Madisch et al., 2001 <sup>(42)</sup>	Aleatorizado Doble ciego Control: placebo Lavado previo: 1 semana Tratamiento: 4 semanas Multicéntrico	Total: 60 STW 5: 20 Placebo: 20	Dispepsia funcional 3 x 20 gotas STW 5 Cambios en escala GIS	Reducción de puntuación GIS con STW 5 significativamente superior al placebo (p < 0,001).	Sin datos.

TABLA 3. Ensayos clínicos controlados con STW 5 en dispepsia funcional (CONTINUA EN LA PÁGINA SIGUIENTE).

Autor, año (ref.)	Diseño	Número de pacientes <sup>a</sup>	Indicación, dosis/día y parámetros clínicos	Eficacia	Seguridad y tolerabilidad
Rösch <i>et al.</i> , 2002 (43)	Aleatorizado Doble ciego Doble simulación Controles: cisa- prida Lavado previo: 1 semana Tratamiento: 4 semanas Seguimiento: 6 meses	Total: 183 (ITT) STW 5: 61 Cisaprida: 61	DF de tipo dismotilidad STW 5: 3 x 20 gotas Cisaprida: 3 x 10 mg (comprimidos) Cambios en escala GIS Evaluación global de la eficacia y tolerabilidad por médicos y pacientes. Parámetros de labora- torio relacionados con seguridad. Registro de efectos adversos.	Reducción significativa de puntuación GIS con STW 5 y con cisaprida ( $p < 0,01$ ). Sin diferencias signifi- cativas entre STW5 y cisaprida Eficacia evaluada como buena o muy buena en el 77% (STW 5) y 62% (cisaprida) de los casos por los médicos, y 70% (STW 5) y 58% (cisapri- da) de los casos por los pacientes. Ausencia de recaída a los 6 meses en pacientes libres de síntomas: 68% en STW 5 y 70% en cisaprida	Tolerabilidad de STW 5 evaluada como buena o muy buena en el 97% (médicos) y 93% (pacien- tes) de los casos. Para cisaprida los porcentajes fueron 91% (médicos) y 81% (pacientes). Sin cambios relevantes para la seguridad en los datos de laboratorio. Notificación de efectos adversos: 15 en 9 pacien- tes para STW 5 y 22 en 7 pacientes para cisaprida. Ninguno considerado serio.
Von Arnim <i>et al.</i> , 2007 (44)	Aleatorizado Doble ciego, Control: placebo Lavado previo: 1 semana Tratamiento: 8 semanas Seguimiento: 8 meses Multicéntrico	Total: 308 (ITT) STW 5: 157 Placebo: 151	Dispepsia funcional 3 x 20 gotas STW 5 Cambios en escala GIS Evaluación global de la eficacia y tolerabilidad por pacientes y médicos. Parámetros de labora- torio relacionados con seguridad. Registro de efectos adversos.	Reducción de puntuación GIS con STW 5 signifi- cativamente superior al placebo ( $p < 0,05$ )	Tolerabilidad de STW 5 evaluada como buena o muy buena por el 84% de los pacientes. Sin diferencias significa- tivas en la frecuencia de efectos adversos entre STW 5 y placebo. Sin cambios relevantes para la seguridad en los datos de laboratorio. Frecuencia de efectos adversos similar en los dos grupos. Todos se conside- raron sin relación causal con la medicación.
Braden <i>et al.</i> , 2009 (45)	Aleatorizado Doble ciego Control: placebo Lavado previo: 1 semana Tratamiento: 4 semanas Multicéntrico	Total: 86 (ITT) STW 5: 44 Placebo: 42	DF (Roma II) 3 x 20 gotas STW 5 Cambios en escala GIS Evaluación global de la eficacia y tolerabilidad por pacientes y médicos. Tiempo de vaciado gástrico	Reducción de puntuación GIS con STW 5 signifi- cativamente superior al placebo ( $p < 0,05$ ). Eficacia evaluada como moderada, buena o muy buena en el 70,4% (médi- cos) y 72,7% (pacientes) de los casos para STW 5, y 52,4% (médicos) y 61,9% (pacientes) de los casos para el placebo. El efecto de STW 5 en pacientes con DF y gastroparesis no está relacionado con una aceleración del vaciado gástrico.	No se observaron cambios clínicamente relevantes para la seguridad en los parámetros vitales o de laboratorio en ninguno de los grupos.

<sup>a</sup> El número total de pacientes puede ser superior a la suma de los tratados con STW 5 y los controles debido a que en algunos ensayos se estudió también el efecto de modificaciones de la combinación de extractos de STW 5.

<sup>b</sup> GIS: Escala de síntomas gastrointestinales GIS (*Gastrointestinal Symptom Score*).

Autor, año (ref.)	Indicación	Diseño	Parámetros clínicos	Resultados
<b>Pacientes: adultos</b>				
Klein-Galczinsky y Sassin, 1999 <sup>(47)</sup>	Síndrome del intestino irritable	Observacional N = 2.548 adultos Duración: hasta 4 semanas	Escala de síntomas abdominales del SII Eficacia y tolerabilidad global (médicos y pacientes)	La puntuación de los síntomas individuales y de la suma de síntomas abdominales del SII disminuyó 65-80% cada una. Eficacia evaluada por médicos y pacientes como buena o muy buena en el 80% de los casos, aproximadamente.
Sassin y Buchert, 2007 <sup>(48)</sup>	Dispepsia funcional	Observacional N = 2.267 adultos Duración: hasta 4 semanas	Cambios en la escala GIS Eficacia y tolerabilidad global (médicos y pacientes)	Disminución media de 78% de la puntuación GIS. Eliminación completa de síntomas en el 27% de los pacientes en la primera semana. Eficacia y tolerabilidad evaluadas por médicos como buenas o muy buenas en el 84% y 95% de los casos, respectivamente.
Raedsch et al (2007) <sup>(49)</sup>	Dispepsia funcional	Cohortes retrospectivo STW 5 vs metoclopramida N = 961 adultos STW 5: 490 Metoclopramida: 471	Cambios en la escala GIS Eficacia y tolerabilidad global (médicos)	Más pacientes libres de síntomas con STW 5 que con metoclopramida (71,6% vs 62,8%, $p = 0,012$ ). La mejora de síntomas (excluyendo náuseas y vómitos) fue superior con STW 5 que con metoclopramida. Eficacia evaluada por los médicos como excelente en 71,6% de los casos con STW 5 frente al 63,1% con metoclopramida ( $p < 0,01$ ). Tolerabilidad evaluada por los médicos como excelente en 90,0% de los casos con STW 5 frente al 70,6% con metoclopramida ( $p < 0,01$ ).
<b>Pacientes: niños</b>				
Leichtle (1999) <sup>(50)</sup>	Molestias GI (incluidos FD, SII)	Examen retrospectivo de base de datos N = 40.961 niños ≤ 12 años	Eficacia y tolerabilidad global (médicos)	Eficacia evaluada por médicos como buena o muy buena en el 96% de los casos.
Gundermann <i>et al.</i> (2004) <sup>(51)</sup>	Molestias GI (incluidos FD, SII)	Examen retrospectivo de base de datos Niños ≤ 12 años (2.350)	Eficacia y tolerabilidad global (médicos)	Eficacia evaluada por médicos como buena o muy buena en el 88% de los casos.
Vinson y Radke (2011) <sup>(52)</sup>	Trastornos GI funcionales: principalmente SII (43%) y FD (26%).	Observacional N = 980 niños 3-14 años Duración: aprox. 1 semana Tratamiento: 3 x 10-20 gotas según edad	Cambios en la escala de 14 síntomas gastrointestinales específicos de DF y SII (escala GIS extendida) Eficacia y tolerabilidad global (médicos y pacientes/padres)	Disminución media de 76% de la puntuación GIS extendida. Eficacia evaluada como buena o muy buena en el 87-89% de los casos por pacientes/padres y médicos. Eliminación completa de síntomas en el 38,6% de los casos (según niños o padres). Tolerabilidad evaluada por médicos como buena o muy buena en el 94,8% de los casos. Reducción del absentismo escolar.

 TABLA 4. Estudios observacionales con STW 5 en la dispepsia funcional y el síndrome del intestino irritable <sup>(40, 47-52)</sup>.

troesternal y dolor epigástrico o abdominal superior<sup>(53)</sup> (TABLA 5). Los parámetros secundarios más frecuentemente utilizados fueron la evaluación global de la eficacia y de la tolerabilidad por parte de médicos y de pacientes. Los 5 ensayos clínicos mencionados se resumen en la TABLA 3. En todos los ensayos frente a placebo, STW 5 se mostró significativamente superior en la escala GIS, y la evaluación global de la eficacia fue buena o muy buena tanto por parte de médicos como de pacientes en un 70-80% de los casos.

Se han publicado tres metaanálisis de los ensayos clínicos sobre la eficacia de STW 5 en dispepsia funcional, por Gundermann *et al.*<sup>(54)</sup> en 2003, Melzer *et al.*<sup>(55)</sup> en 2004 y Stanghellini *et al.*<sup>(56)</sup> en 2018. Recogen 4 a 6 ensayos aleatorizados, controlados y a doble ciego y concluyen que, en conjunto, demuestran la eficacia de STW 5 en el tratamiento de los síntomas de la dispepsia funcional y destacan su excelente perfil de seguridad. Melzer *et al.*<sup>(55)</sup> evalúan la evolución del síntoma más molesto agrupando los datos de 3 ensayos clínicos controlados con placebo (FIGURA 6). Los síntomas predominantes más molestos fueron el reflujo ácido y el dolor epigástrico. Al final del tratamiento, un 60% de los pacientes tratados con STW 5 calificaron el síntoma más molesto como ausente o moderado, frente

Síntomas	
Diez síntomas gastrointestinales específicos de la dispepsia funcional	
1.	Náusea
2.	Vómito
3.	Hinchazón
4.	Espasmos abdominales
5.	Saciedad precoz
6.	Erucción ácida / acidez estomacal
7.	Mareo
8.	Pérdida de apetito
9.	Malestar retroesternal
10.	Dolor epigástrico o abdominal superior
Valoración	
La gravedad de cada síntoma se evalúa en una escala de Likert de 5 puntos en relación con la severidad: ausente (0), leve (1), moderado (2), severo (3), muy severo (4). La suma de puntos se encuentra en un margen de 0 a 40, con una puntuación más elevada indicando mayor severidad.	

TABLA 5. Escala de síntomas gastrointestinales GIS (*Gastrointestinal Symptom Score*) empleada para valorar la severidad de la dispepsia funcional<sup>(53)</sup>.

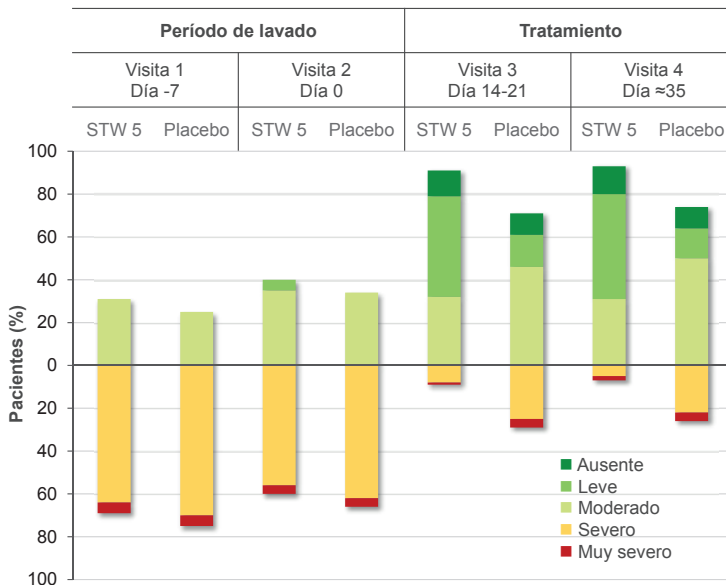


FIGURA 6. Porcentaje de pacientes con calificación del síntoma más molesto (evaluación de ausente a muy grave): STW 5 frente a placebo en cada visita. Datos agrupados de 3 ensayos clínicos. Adaptado de Melzer *et al.* (2004)<sup>(55)</sup>.

a un 24% de los tratados con placebo. Por otra parte, en el 26% de los pacientes tratados con placebo calificaban el síntoma más molesto como severo o muy severo, frente a un 7% de los tratados con STW 5. En el tercero de los metaanálisis Stanghellini *et al.*<sup>(56)</sup> analizan 6 ensayos (con un total de 351 pacientes tratados con STW 5 y 286 con placebo) en relación con la eficacia de STW 5 en los 10 síntomas individuales de la DF recogidos en la escala GIS. Concluyen que STW 5 mejora significativamente los todos los síntomas individuales en relación con el placebo a los 28 días de tratamiento.

En el ensayo frente a cisaprida<sup>(43)</sup>, se demostró la no inferioridad de STW 5 frente a ésta en pacientes con DF de tipo dismotilidad en cuanto a la mejora de los síntomas gastrointestinales (GIS) (FIGURA 7). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas para los criterios de valoración secundarios (evaluación global de eficacia y tolerabilidad por parte de pacientes y médicos). Tras un seguimiento de 6 meses de los pacientes libres de síntomas, no se observaron diferencias significativas entre los grupos por lo que se refiere a recaídas, con ausencia de éstas en un 68% de los pacientes tratados con STW 5 y un 70% de los tratados con cisaprida.

Existe también un estudio clínico donde se investiga el efecto de STW 5 frente a placebo sobre la calidad de vida en 257 pacientes con dispepsia funcional, utilizando un cuestionario para calidad de vida en trastornos digestivos funcionales (FDDQOL, *Functional Digestive Disorders Quality of Life Questionnaire*). El tratamiento fue de 8 semanas, con 8 meses de seguimiento. Se observó una calidad de vida deteriorada antes de iniciar el tratamiento, alcanzándose una puntuación FDDQOL  $\geq 70$  (correspondiente a una persona sana) a las 4 semanas con STW 5, mientras que fue a las 8 semanas con el placebo. El seguimiento, tras 8 meses, también mostró una ventaja estadísticamente significativa de STW 5 frente al placebo, particularmente en elementos como dieta, malestar, percepción de salud, afrontamiento de la enfermedad e impacto del estrés<sup>(57)</sup>.

### Síndrome del intestino irritable

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, investigó la eficacia y tolerabilidad de STW en 5 pacientes con SII<sup>(58)</sup>. El ensayo involucró un total de 208 pacientes distribuidos en 4 grupos: STW 5 (n = 51), placebo (n = 52), un tercer grupo tratado con un extracto de iberis amarga (n = 53) y un cuarto con una mezcla simplificada con sólo 6 extractos (STW 5-II, n = 52). Con un trata-

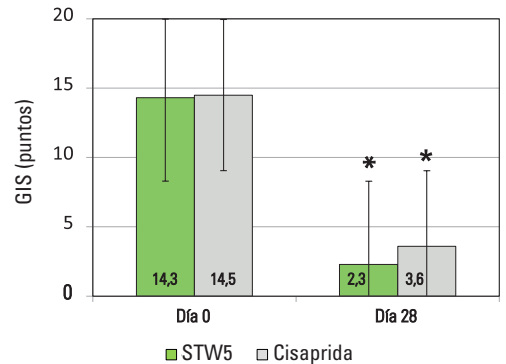


FIGURA 7. Comparación del efecto en la escala GIS de STW 5 y cisaprida durante 4 semanas de tratamiento de pacientes con dispepsia funcional de tipo dismotilidad. \*  $p \leq 0,001$  en relación con el día 0. Adaptado de Rösch *et al.* (2002)<sup>(43)</sup>.

miento de 4 semanas, la eficacia se evaluó primariamente mediante una escala de síntomas de SII (flatulencia/meteorismo, sensación de tensión o plenitud, sensación de evacuación incompleta y cambios en el hábito defecatorio -estreñimiento, diarrea o alternancia de estreñimiento y diarrea-) y una escala de dolor abdominal (dolor abdominal superior, derecho e izquierdo, y dolor abdominal inferior, derecho e izquierdo). STW 5 y STW 5-II fueron significativamente mejores que el placebo en los dos parámetros primarios mencionados. Adicionalmente, los médicos evaluaron la eficacia como buena o muy buena en un 64,7% de los pacientes tratados con STW 5, mientras que en el grupo placebo fue solamente en un 38,5% de los casos. La tolerabilidad fue juzgada por parte de médicos como buena o muy buena en el 97,9% de los pacientes tratados con STW 5 y el 88,5% de los casos tratados con placebo. No hubo diferencias significativas entre médicos y pacientes en la evaluación de la eficacia y de la tolerabilidad.

La eficacia de STW 5 en SII también se ha observado en diversos estudios clínicos observacionales (TABLA 4).

### Seguridad

Estudios de toxicidad aguda, subcrónica y crónica, así como de genotoxicidad, mutagenicidad, citotoxicidad (*in vitro* y *ex vivo*) y toxicidad reproductiva han demostrado ausencia de toxicidad o muy baja para STW 5<sup>(51)</sup>. La tolerabilidad ha sido evaluada como buena o muy buena en más del 80% de los casos en los estudios clínicos (TABLAS 3 y 4). STW 5 lleva más de 50 años en el mercado, durante



los cuales ha demostrado, conjuntamente con los estudios clínicos realizados, un excelente perfil de seguridad, con una incidencia de efectos adversos muy baja (TABLA 6), del 0,07%, considerando todos los estudios realizados. No se han producido reacciones adversas graves ni se han encontrado desviaciones clínicamente relevantes de los parámetros analíticos de laboratorio. Raramente, se han observado reacciones alérgicas como prurito, disnea o reacciones cutáneas. Por otra parte, no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Además, el número de notificaciones espontáneas de efectos adversos registradas desde la comercialización de STW 5 (que tuvo lugar en Alemania en 1961) hasta 2013, con un número de pacientes tratados estimado en más de 25 millones, ha sido solamente de 111 <sup>(40)</sup>.

### Conclusión

STW5 es una mezcla líquida de extractos líquidos de 9 drogas vegetales que ejercen una acción sinérgica multifactorial en relación con los síntomas de trastornos funcionales gastrointestinales. Ha demostrado actividad moduladora de la motilidad gástrica e intestinal, antiinflamatoria y protectora de la mucosa gástrica, reductora de la hipersensibilidad gastrointestinal y de la hiperacidez. Por lo que se re-

Estudios clínicos (indicación)	Pacientes tratados con STW 5	Número de eventos adversos
6 Ensayos clínicos controlados, aleatorizados, a doble ciego (DF y SII)	415	15
12 Estudios clínicos no aleatorizados (anteriores a 1990)		
2 Estudios observacionales (posteriores a 1990) (trastornos GI diversos, DF, SII)	5.092	14
Un estudio de cohorte retrospectivo (DF)	490	-
2 Estudios de vigilancia retrospectivos (trastornos GI funcionales)	43.311	-
Un estudio observacional en niños (trastornos GI funcionales)	980	6
Total:	50.288	35

TABLA 6. Eventos adversos con una posible o probable relación causal con STW 5 registrados en estudios clínicos. Datos obtenidos de Vinson (2009) <sup>(52)</sup> y Ottillinger *et al.* (2013) <sup>(40)</sup>.

fiere a la evidencia clínica, STW 5 ha demostrado eficacia clínica tanto en estudios observacionales como en ensayos clínicos aleatorizados, controlados y a doble ciego, en dispepsia funcional y en síndrome del intestino irritable. En España, sin embargo, al estar comercializado como medicamento OTC, Iberogast® (STW 5) no tiene la indicación de SII autorizada. Presenta un excelente perfil de seguridad con una muy baja incidencia de efectos adversos.

### Referencias bibliográficas

- Mearin F, Malfertheiner P. Functional gastrointestinal disorders: complex treatments for complex pathophysiological mechanisms. *Dig Dis* 2017; 35:1-4.
- Corsetti M, Whorwell P. The global impact of IBS: time to think about IBS-specific models of care? *Ther Adv Gastroenterol*. 2017; 10 (9) 727-735.
- Oshima T, Miwa H. Definition and Prevalence. In: Tominaga K, Kusunoki H (Eds). *Functional Dyspepsia. Evidences in Pathophysiology*. Chapter 1. Springer Nature Singapore.
- Mahadeva S, Ford AC. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West. *Neurogastroenterol Motility* 2016; 28 (2): 167-174.
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2012; 10 (7): 712-721.
- Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, Gerson C, Ghoshal UC, Gwee KA, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut* 2017; 66: 1075-1082.
- Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Peña E, et al. Guía de práctica clínica: síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos: concepto, diagnóstico y continuidad asistencial. (Parte 1 de 2) *Aten Primaria* 2017; 49 (1): 42-55.
- Sebastián Domingo JJ (2017) Los nuevos criterios de Roma (IV) de los trastornos funcionales digestivos en la práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 2017; 148 (10): 464-468.
- Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150 (6): 1380-1392.
- Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. *New Eng J Med* 2015; 373: 1853-1863.
- Enck P, Azpiroz F, Boeckstaens G, Elsenbruch S, Feinle-Bisset C, Holtmann G, et al. Functional dyspepsia. *Nature Rev* 2017; 3: artículo nº 17081.
- Allescher HD. Functional dyspepsia - A multicausal disease and its therapy. *Phytomedicine* 2006; 13, 2-11.
- Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome. A clinical review. *JAMA* 2015; 313 (9): 949-958.
- Schoenfeld PS. Advances in IBS 2016: A review of current and emerging data. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 12 (8, Suppl 3): 1-11.

15. Suzuki H, Hibi T. Overlap syndrome of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome-are both diseases mutually exclusive? *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17 (4): 360-365.
16. Wegener T, Wagner H. The active components and the pharmacological multi-target principle of STW 5 (Iberogast®). *Phytomedicine* 2006; 13: 20-35.
17. Vinson B. Development of Iberogast: Clinical evidence for multicomponent herbal mixtures. In: Cooper R, Kronenberg F. *Botanical medicine: From bench to bedside*. Chapter 9. New York: Mary Ann Liebert Inc., 2009.
18. Abdel-Aziz H, Kelber O, Lorkowski G, Storr M. 2017 Evaluating the multitarget effects of combinations through multistep clustering of pharmacological data: the example of the commercial preparation Iberogast. *Planta Med* 2017; 83: 1130-1140.
19. Quigley EMM. Motility, heartburn and dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997; 11 (2): 41–50.
20. Schemann M, Angay O, Wagner S, Krueger D, Zeller F, Kelber O. Wirkung von STW 5 auf die Motilität des unteren Oesophagusphinkters und des Kolons: neue Indikationen für Iberogast. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 1039, P354.
21. Hohenester B, Rühl A, Kelber O, Schemann M. The herbal preparation STW5 (Iberogast®) has potent and region-specific effects on gastric motility. (2004) *Neurogastroenterol Motil.* 2004; 16: 765-773.
22. Schemann M, Michel K, Zeller F, Hohenester B, Rühl A. Region-specific effects of STW 5 (Iberogast®) and its components in gastric fundus, corpus and antrum. *Phytomedicine* 2006; 13: 90-99.
23. Pilichiewicz AN, Horowitz M, Russo A, Maddox AF, Jones KL, Schemann M, et al. Effects of Iberogast on proximal gastric volume, antropyloroduodenal (APD) motility and gastric emptying in healthy men. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 1-8.
24. Ammon HPT, Kelber O, Okpanyi SN. Spasmolytic and tonic effect of Iberogast® (STW 5) in intestinal smooth muscle. *Phytomedicine* 2006; 13: 67-74.
25. Heinle H, Hagelauer D, Pascht U, Kelber O, Weiser D. Intestinal spasmolytic effects of STW 5 (Iberogast®) and its components. *Phytomedicine* 2006; 13 ( Suppl. 1): 75–79.
26. Khayyal MT, El-Ghazaly MA, Kenawy SA, Seif-EI-Nasr M, Mahran LG, Kafafi YA, Okpanyi SN. Antilcerogenic effect of some gastrointestinally acting plant extracts and their combination. *Arzneimittelforschung* 2001; 51 (07): 545-553.
27. Khayyal MT, Seif-EI-Nasr M, El-Ghazaly MA, Okpanyi SN, Kelber O, Weisser D. Mechanisms involved in the gastro-protective effect of STW 5 (Iberogast®) and its components against ulcers and rebound acidity. *Phytomedicine* 2006; 13 (Suppl. 1): 56-66.
28. Abdel-Aziz H, Zaki HF, Neuheuber W, Kelber O, Weiser D, Khayyal MT. Effect of an herbal preparation, STW 5, in an acute model of reflux oesophagitis in rats. *J Pharmacol Sci* 2010; 113: 134–142.
29. Wadie W, Abdel-Aziz H, Zaki HF, Kelber O, Weiser D, Khayyal MT. STW 5 is effective in dextran sulfate sodium-induced colitis in rats. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27 (11): 1445-1453.
30. Michael S, Kelber O, Hauschildt S, Spanel-Borowski K, Nieber K. Inhibition of inflammation-induced alterations in rat small intestine by the herbal preparations STW 5 and STW 6. *Phytomedicine* 2009; 16 (2-3): 161-171.
31. Germann I, Hagelauer D, Kelber O, Vinson B, Laufer S, Weiser D, Heinle H. Antioxidative properties of the gastrointestinal phytopharmaceutical remedy STW 5 (Iberogast®). *Phytomedicine* 2006; 13: 45-50.
32. Schempp H, Weiser D, Kelber O, Elstner EF. Radical scavenging and anti-inflammatory properties of STW 5 (Iberogast®) and its components. *Phytomedicine* 2006; 13 (Suppl. 1): 36-44.
33. Schneider M, Efferth T, Abdel-Aziz H. Anti-inflammatory effects of herbal preparations STW 5 and STW 5-II in cytokine-challenged normal human colon cells. *Front Pharmacol* 2016; 7: 393.
34. Liu CY, Müller MH, Glatzle J, Weiser D, Kelber O, Enck P, et al. The herbal preparation STW 5 (Iberogast®) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. *Neurogastroenterol Motility* 2004; 16 (6): 759-764.
35. Simmen U, Kelber O, Okpanyi SN, Jaeggi R, Bueter B, Weiser D. Binding of STW 5 and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors. *Phytomedicine* 2006; 13 (Suppl. 1): 51-55.
36. Müller MH, Liu CY, Glatzle J, Weiser D, Kelber O, Enck P, et al. STW 5 (Iberogast) reduces afferent sensitivity in the rat small intestine. *Phytomedicine* 2006; 13 (Suppl. 1): 100-106.
37. Krueger D, Gruber L, Buhner S, Zeller F, Langer R, Seidl S, et al. The multi-herbal drug STW5 (Iberogast®) has prosecretory action in the human intestine. *Neurogastroenterol. Motil.* 2009; 21:1203-e110.
38. Allam S, Krueger D, Demir IE, Ceyhan G, Zeller F, Schemann M. Extracts from peppermint leaves, lemon balm leaves and in particular angelica roots mimic the pro-secretory action of the herbal preparation STW 5 in the human intestine. *Phytomedicine* 2015; 22: 1063-1070.
39. Allescher HD, Abdel-Aziz H. Mechanism of action of STW 5 in functional dyspepsia and IBS: The origin of multi-target. *Dig Dis* 2017; 35: 18–24
40. Ottillinger B, Storr M, Malfertheiner P, Allescher HD. STW 5 (Iberogast®) - a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2013; 163 (3-4): 65-72.
41. Buchert D. Wirkung einer fixen Kombination bei gesicherter Non-Ulcus-Dyspepsie. *Z Phytother* 1994; 15: 24-25.
42. Madisch A, Melderis H, Mayr G, Sassin I, Hotz J. Ein Phytotherapeutikum und seine modifizierte Rezeptur bei funktioneller Dyspepsie. Ergebnisse einer doppelblinden plazebokontrollierten Vergleichsstudie. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 511-517.
43. Rösch W, Vinson B, Sassin I. A randomised clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation STW 5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia. *Z Gastroenterologie* 2002; 40: 401-408.
44. Von Arnim U, Peitz U, Vinson B, Gundermann KJ, Malfertheiner P. STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multi-center, placebo-controlled double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1268-1275.

45. Braden B, Caspary W, Börner N, Vinson B, Schneider ARJ. Clinical effects of STW 5 (Iberogast®) are not based on acceleration of gastric emptying in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21, 632-e25.
46. Rösch W, Vinson B, Gundermann KJ, Holtmann G. Phytotherapy for functional dyspepsia: a review of the clinical evidence for the herbal preparation STW5. *Phytomedicine*. 2006;13 (S V):114– 121
47. Klein-Galczinsky C, Sassin I. Anwendungsbeobachtung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von IberogastR in der Therapie des Colon irritabile. *Phytotherapie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend* 1999; 125 (Abstract P25).
48. Sassin I, Buchert D. Efficacy and tolerability of the herbal preparation Iberogast® in the therapy of functional dyspepsia. *Phyto-medicine*. 2000; 7 (Suppl. 2): 91-92 (69P).
49. Raedsch R, Hanisch J, Bock P, Sibaev A, Vinson B, Gundermann KJ. Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Phytopharmakons STW 5 versus Metoclopramid oral bei funktioneller Dyspepsie unter Praxisbedingungen. *Z Gastroenterol*. 2007; 45 (10): 1041-1048.
50. Leichtle K. Experience reports of the application of Iberogast in children. Research report. Steigerwald: Arzneimittelwerk; 1999.
51. Gundermann KJ, Vinson B, Hänicke S. Die funktionelle Dyspepsie bei Kindern - eine retrospektive Studie mit einem Phytopharmakon. *Päd*. 2004; 10: 1-6.
52. Vinson BR, Radke M. The herbal preparation STW 5 for the treatment of functional gastrointestinal diseases in children aged 3-14 years - A prospective non-interventional study. *Digestive disease week, Gastroenterology* 2011; 140 (5): S-102.
53. Adam B, Liebrechts T, Saadat Gilani K, Vinson B, Holtmann G. Validation of the gastrointestinal symptom score for the assessment of symptoms in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (4), 357-363.
54. Gundermann KJ, Godehardt E, Ulbrich M. Efficacy of a herbal preparation in patients with functional dyspepsia: A meta-analysis of double-blind, randomized, clinical trials. *Adv Ther* 2003; 20 (1): 43-49.
55. Melzer J, Rösch W, Reichling J, Brignolis R, Saller R. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1279-1287.
56. Stanghellini V, Rabini S, Wargenau M. STW 5 is effective in functional dyspepsia symptoms. *Neurogastroenterol Motility* 2018; 30 (Suppl. 1): e13423, P402.
57. Madisch A, von Arnim U, Müller J, Vinson BR, Zeller K, Malfertheiner P. Herbal preparation STW 5 improved quality of life in patients with functional dyspepsia - results of a placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2018; 134 (4): A-422.
58. Madisch A, Holtmann G, Plein K, Hotz J. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 (3): 271-279.