

# Säkerhetsaspekter för Remifemin, ett naturläkemedel baserat på extrakt ur roten av *Cimicifuga racemosa* (Silverax)

Tre larmrapporter om ogynnsamma effekter av HRT (hormonal replacement therapy) under klimakteriet har publicerats under de senaste två åren. Det gäller ”Heart and Estrogen/progestin Replacement Study” (HERS) samt ”Women’s Health Initiative Study (WHI) och nu senast ”the Million Women Study”. Det känns viktigt att klargöra att samtliga studier bygger på användningen av en kombination av ”konjugerade ekvina estrogener” (CEE, i Sverige Progestin ) med den första generationens gestagen, medroxiprogesteron acetat (MPA, i Sverige Gestapuran).

Det har efter de relaterade larmrapporterna blivit synnerligen aktuellt för kvinnor med menopausala besvär att söka efter alternativa behandlingsmetoder med östrogenfria, gärna naturbaserade, medel.

Av sådana alternativ är ett rotextrakt från Silverax (*Cimicifuga racemosa*) det utan jämförelse mest studerade och bäst dokumenterade naturläkemedlet. Det marknadsförs under namnet Remifemin. Eftersom frågeställningar rörande såväl effektmekanism som eventuell östrogenicitet är av betydelse, är det av vikt att göra publicerade säkerhetsstudier för extrakt av *Cimicifuga* lätt tillgängliga.

En noggrann sammanställning av publicerade artiklar rörande säkerheten för *Cimicifuga racemosa* har utarbetats av Tieraona Low Dog *et al.* Författarna har dessutom granskat såväl interna rapporter från tillverkaren av Remifemin som tillgängligt material från internationella instanser för biverknings-rapportering (WHO, FDA och German Commission E).

Det sammanlagda antalet kvinnor som har ingått i refererade studier uppgår till knappt 3000. Av rapporterade biverkningar har 97-98% varit av banal karaktär och inte lett till avbrytande av behandling. Ett par biverkningar har rört hjärta- kärl och leverfunktionen.

För att försöka skapa förståelse för svårigheten med ”säkerhet” har Tieraona Low Dog och medarbetare indelat de refererade studierna i följande grupper:

1. meddelanden av historiskt intresse
2. resultat av studier utan kontrollgrupp
3. marknadsföringsuppföljningar
4. prekliniska studier (laboratorieförsök och djurstudier) och
5. resultat av kliniska, kontrollerade studier med accepterad metodik.

## Inledning

Kombinationen av östrogen och gestagen har använts för behandling av klimakteriebesvär i Sverige sedan mitten av 60-talet. 17-beta-östradiol har framstått som det mest accepterade östrogenet, även om konjugerat östrogen fortfarande har en liten (marginell) marknad. Flera olika gestagena (progestronliknande) preparat förekommer, men medroxiprogesteron har intill det senaste året kommit att inta en dominerande särställning.

Även om den kombinerade östrogen-gestagen-behandlingen blivit allmänt accepterad, belastas terapin av ett flertal oönskade biverkningar som t.ex. vätskeretention, bröstsmärta, irritabilitet och sänkt sinnesstämning. Samtliga dessa biverkningar kan tillskrivas effekt av gestagenet. Medroxiprogesteron hör till den första generationens gestagener. Utvecklingen har under senare tid nått fram till en fjärde generation av gestagener. Få farmaceutiska företag har dock utnyttjat möjligheten att presentera en ”ny generation” av kombinationspreparat för HRT.

Tre internationella studier (HERS, WHI och MWS-studierna) har dels visat en ökad risk för bröstcancer efter lång tids användning av kombinationen östrogen-gestagen och dels ifrågasatt den tidigare (för östrogen enbart) beskrivna positiva hälsoeffekten på hjärt- kärlsystemet. Larmrapporterna är baserade på studier av kvinnogrupper som har använt konjugerade ekvina östrogenpreparat (alltså inte 17-beta-östradiol) i kombination med medroxiprogesteron. I HERS-studien lade man dessutom särskild vikt vid möjligheten till ”en sekundär prevention” av hjärtsjukdom, d.v.s. man behandlade redan hjärtsjuka kvinnor.

Rapporterna har gett anledning till stor oro bland postmenopausala kvinnor. Försäljningen av HRT-preparat har minskat markant. Frågan är aktuell: vilket östrogenfritt alternativ finns, hur stor är säkerheten?

## Naturläkemedlet Remifemin

Det finns i Sverige endast ett som naturläkemedel registrerat östrogenfritt alternativ, nämligen Remifemin. Remifemin innehåller ett isopropanolextrakt ur roten av *Cimicifuga racemosa* (Silverax). Preparatet är standardiserat på innehåll av triterpen-glykosider, vilka inte är klassificerade som fytoöstrogener (växtöstrogener). Det har i ett flertal arbeten visats att metaboliseringen av triterpen-glykosider hos människa inte leder till en sänkning av nivåerna i blod av hypofyshormonen FSH

(follikelstimulerande hormon) och LH (luteiniserande hormon). Inte heller höjs blodkoncentrationen av östrogen. Remifemin leder inte till en proliferation av endometriet (livmoderslemhinnan) och kan alltså användas utan gestagen-tillägg. Cimicifuga-extraktet stimulerar inte mänskliga bröstcancer-celler till växt vid odling i laboratorieförsök. Remifemin i fodret ger ingen tillväxt av mammar-tumörer hos råttor och har visats förhindra spridning av bröst-tumörer till andra vävnader (metastasering).

Metoderna för extraktion av triterpenerna ur Silverax-rotten och tillverkningen av Remifemin har ändrats under årens lopp. Det är därför viktigt att särskilja effekten av det nu marknadsförda preparatet från rapporter om effekt och/eller biverkningar av tidigare använda beredningsformer.

#### Referat av Low Dog's och medarbetare arbete:

Critical evaluation of the safety of Cimicifuga racemosa in menopause symptom relief. By Tieraona Low Dog, MD, Kara L. Powell, MBA and Steven M. Weisman, PhD. Publicerad år 2003 i tidskriften Menopause vol. 10 (4), pp. 299-313.

#### Historiska meddelanden

Tidigare bedömdes säkerhet utifrån erfarenhet av enskilda behandlingsfall (anekdotiska beskrivningar). Stora doser av rot-substans användes, 65 mg till 4 gram "drog" gavs en till flera gånger dagligen (12,13,18,22). Indikationsområdet var synnerligen brett. Med hänsyn till variationsrikedom i dosering och

indikationsområden kan konstateras att de historiska rapporterna om biverkningar för extrakt av Cimicifuga racemosa inte har något aktuellt intresse.

#### Icke kontrollerade studier och rapporter

FDA (Food and Drug Administration) i USA upprätthåller ett register benämnt "Special Nutrition Adverse Events Monitoring System (SN/AEMS)". Databasen utgör ett register över biverkningar anmälda såväl av konsumenter som av sjukvårdspersonal. I databasen finns sammanlagt nio stycken biverkningar till användningen av Cimicifuga-extrakt (44, 45), se tabell 1. Endast en av dessa nio (huvudvärk och högt blodtryck) kunde knytas till användningen av Cimicifuga-extrakt. Resten visade sig vara resultatet av användning av ett stort antal natur-produkter i kombination eller vara utan tidsmässig relation till intag av Cimicifuga.

WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring upprätthåller en innehållsrik och allsidig databas rörande läkemedelsbiverkningar "worldwide". Fram till mitten av år 2000 hade i databasen registrerats 35 biverkningar till Cimicifuga-extrakt, de är alla listade i tabell 2 (46). Det är inte möjligt att få klarhet i vare sig dosen av Cimicifuga eller den tidsmässiga relationen mellan användning och konstaterad biverkan. Men det faktum att endast 35 biverkningar är registrerade under en mångårig användning av Cimicifuga - enbart eller i kombination med andra naturmedel - tyder på en synnerligen god tolerans för Cimicifuga-beredningar.

**Tabell 1.** Biverkningar till behandling med Cimicifuga, rapporterade till SN/AEMS

Biverkan	Produktnamn	Innehåll
Hjärtattack	The Edge	Cimicifuga i kombination med Ma-huang, saw palmetto, wild yam, guarana m.m.
Hudrodnad och svullnad av ansikte	Jenasol Circulation	Cimicifuga i kombination med ginkgo biloba, ingefära, cayenne-peppar m.m.
Blodförändring under graviditet	5-W	Cimicifuga i kombination med dong-quai, butcher's broom och squawvine m.m.
Ängslan, oro och stress	Eight Combination	Cimicifuga i kombination med willow bark, capsicum, valeriana, ingefära, devils claw root m.m.
Huvudvärk, synförändring och yrsel	Nature's Secret AM/PM	Cimicifuga i kombination med hawthorn berry, red clover, skullcap, slippery elm, echinacea, ginkgo biloba m.m.
Diarré och muskelsvaghet	Internal Cleansing	Cimicifuga i kombination med fenugreek, yarrow flower, cat's claw, hawthorn berry, licorice, red clover m.m.
Svåra bröstsmärtor	Nature's Way Ex-Stress	Cimicifuga i kombination med skullcap, wood betony, hops, valeriana and cayenne
Onaturlig trötthet	BioSlim product #2	Cimicifuga i kombination med jujube, ginseng, sargassum, m.m.
Huvudvärk och högt blodtryck	Black cohosh tablets	Cimicifuga

**Tabell 2.** Biverkningar rapporterade av WHO collaborating Center for International Drug Monitoring.

Organsystem	Antal
Buksmärta	1
Ledbesvär	1
Ryggsmärta	1
Brösförstoring	2
Depression	1
Dermatit	1
Endometriehyperplasi	2
Näsblod	1
Fertilitetsproblem	1
Genital tumör	1
Blödning från tarm	1
Leverenzym stegring	1
Nedsatt leverfunktion	1
Hepatit	1
Hypertension	2
Gulsot	1
Illamående	2
Menstruationsrubbing	4
Nefrit	1
Klåda	1
Purpura (utslag)	5
Synovit	1
Venös trombos	1
Urticaria	1
Summa	35

German Commission E, en tysk statlig myndighet som övervakar användning och säkerhet av naturmedel har publicerat en positiv monografi om Cimicifuga. Den stöder egenvårdsanvändning av Cimicifuga-preparat mot klimakteriella besvär (47). German Commission E identifierar inte vare sig interaktioner eller negativa biverkningar av användning av isopropanol-extraktet av Cimicifuga (nuvarande Remifemin) enbart eller i kombination med andra aktiva naturmedel.

Uttalandet från German Commission E står emellertid i motsatsförhållande till rapporter från såväl FDA som WHO, vilka pekar på möjligheten av interaktioner och varnar för att kombinera naturbaserade läkemedel. Man nämner speciellt ett fall av biverkan efter användning av kombinationen Cimicifuga, Vitex agnus-castus och Evening Primrose Oil (48).

Den allmänna uppfattningen är att avråda användning

av Cimicifuga under graviditet och amning, eftersom eventuella effekter på foster och nyfödd inte har studerats i tillräcklig omfattning (49, 50). Varningen är dock, egendomligt nog, baserad på en fallbeskrivning, där Cimicifuga racemosa (black cohosh) hade kombinerats med Caulophyllum thalictroides (blue cohosh) (51, 52). Blue cohosh innehåller potentiellt skadliga ämnen och växten är i USA klassad som ”giftig”. Det är oroväckande att se hur konsekvenser, betingade av okunnighet och namnförväxling, kan få betydelse för högt värderade institutioners vägledande rekommendationer.

Det är dock ett faktum att en övergång över placenta till fostret, eller till bröstmjölken under amning, inte är undersökt för triterpen-glykosiderna i Cimicifuga racemosa (49). WHO-monografien om Cimicifuga listar graviditet och amning som kontraindikationer till användning (46).

### Marknadsföringsstudier

Det finns två stora publicerade marknadsföringsstudier, tabell 3. I den största av dem (en öppen multicenterstudie) användes ett etanol-extrakt av Cimicifuga i flytande form. Studien omfattade 629 kvinnor men pågick endast under 8 veckor. 7% av patienterna rapporterades utveckla milda, övergående biverkningar av gastro-intestinal karaktär (uppkördhet och gasspänningar), vilka inte ledde till avbrytande av behandlingen (24).

I den andra studien användes ett isopropanol-extrakt i tablettform (= Remifemin). Den dagliga dosen var hög (136 mg drog per dag) och studien, som omfattade 40 kvinnor, pågick under 3 månader (53). Endast 28 kvinnor fullföljde behandlingen. Man visade att isopropanol-extraktet inte ledde till östrogen effekt på vaginalslemhinnans celler. Koncentrationerna i blod av hormonerna FSH, LH, prolaktin och E2 ändrades inte. Endometriet (livmodersslemhinnan) ökade inte i tjocklek (mätt med ultraljud). Signifikansen av dessa fynd hos några få kvinnor (utan kontroller) är svårvärderad, men fynden ligger till grund för skrivningarna om Cimicifuga i monografierna från såväl German Commission E som WHO (54).

### Prekliniska säkerhetsstudier

Ett tjugotal *in vitro* och *in vivo* (råttor och möss) studier med avsikt att belysa säkerhetsaspekter för Cimicifuga-extrakt har publicerats.

**Tabell 3.** Marknadsföringsstudier

Referens	Antal	Preparat	Studieperiod	Resultat
Stolze, 1982	629 kvinnor	Etanol-extrakt	8 veckor, öppen studie	7% milda till måttliga biverkningar
Nesselhut & Liske, 1999	40 kvinnor	Isopropanol-extr	12 veckors studie	Inga rapporterade biverkningar Ingen östrogen effekt

**Tabell 4.** Prekliniska studier, *in vitro* studier.

Referens	Parameter	Innehåll	Resultat
Hemmi <i>et al.</i> , 1979	Lymfocyter och sarcom	Icke specificerad	Ingen cytotoxisk eller inhibitorisk effekt på cellproliferation. Inge effekt på DNA syntesen
Schaper & Brümmer 1990	Mutanter av Salmonella typhimurium	Isopropanol-extr	Inga genetiska mutationer, ingen ökning i mutationsfrekvens
Nesselhut <i>et al.</i> , 1993	MDA MB 435S-celler	Isopropanol-extr	Ingen proliferations-stimulerande effekt
Dixon-Shanies and Shaikh, 1999	T-47D och MCF-7 celler	Etanol-extrakt	Ingen proliferations-stimulerande effekt
Liu <i>et al.</i> , 2001	Olika <i>in vitro</i> system	Metanol-extr	Ingen östrogen receptorbindning, ingen östrogen bioaktivitet
Zierau <i>et al.</i> , 2002	MCF-7 celler och MVLN-celler	Etanol och isopropanol-extr	Ingen östrogen effekt på cellproliferation eller gen-expression
Bodinet and Freudenstein, 2002	MCF-7 celler	Isopropanol-extr	Inhibering av cell-proliferation
Löhning <i>et al.</i> , 2000	MCF-7 celler	Etanol-extrakt	Låga koncentrationer inducerade östrogen effekt
Jarry <i>et al.</i> , 1985, 1999	Östrogen receptor studie	Etanol-extrakt	Östrogen receptor bindning med transkriptionsaktivitet av östrogen-reglerade gener

Undersökningar av toxicitet och mutagenicitet har utförts med internationellt accepterad metodik (55, 56, 57). Resultaten visar att isopropanol-extraktet inte har vare sig en dosberoende mutagen effekt eller inducerar någon biologiskt relevant ökning av mutationsfrekvensen i jämförelse med såväl positiva som negativa kontroller.

En långtids (26 veckor) *in vivo* studie med avsikt att bedöma toxicitet av isopropanol-extraktet av Cimicifuga på vävnader och fysiologiska system hos Wistar rått utfördes med upp till 740 gånger högre doser per kg kroppsvikt än de som rekommenderas till människa. En kontrollgrupp, behandlad med enbart tillsatsmedlet utan aktiv substans, finns redovisad. (Korn *et al.*, 1991). Djur i både kontrollgruppen och Cimicifuga-gruppen var friska med normal motorisk och sensorisk aktivitet och kroppsutveckling. Djur i Cimicifuga-gruppen, vilka fick de högsta doserna aktiv substans, hade ett större födointag än djur i kontrollgruppen. De hade också lätt ökade organvikter när det gällde hjärta, lever och ovarier. Dessa förändringar normaliserades dock under en 8 veckors återhämningsperiod.

Författarna sammanfattar studieresultaten med konklusionen att förändringarna i organvikter inte representerade någon toxisk effekt och att frånvaron av biverkningar vid doser upp till 1800 mg drog per kilogram kroppsvikt under 6 månader talar för stor säkerhet hos isopropanolextrakt av Cimicifuga. Toxicitetsstudier i denna omfattning (när det gäller såväl höga doser som lång tidsperiod) stöder uppfattningen om preparatets ofarlighet och talar för möjligheten till riskfri kontinu-

erlig långtidsanvändning hos människa (59).

För att utvärdera Cimicifuga-extraktets kliniska effekt har det varit angeläget att undersöka dess verkan på östrogen-känsliga vävnader. En studie av etanol-extraktets effekt på uterus hos möss kunde inte visa några negativa verkningar (60). I en dansk studie på imm-matura möss och ooforektomerade råttor kunde vare sig uterotropa eller vaginotropa effekter registreras efter tillförsel av stora doser (600 mg drog [etanol-extrakt] per kg kroppsvikt) (61).

I en relativt nyligen publicerad studie över ooforektomerade Sprague-Dawley råttor med dimethylbenzanthracen-behandlad brösthud kunde visas att isopropanol-extraktet av Cimicifuga i upp till 100 ggr humandos inte bidrog till någon induktion av bröstkörtel-tumör. Detta fynd står i skarp kontrast till östrogenets förmåga att inducera mammar-tumör i motsvarande situation. Författarna undersökte i samma försöksserie plasmakoncentrationer av FSH, LH och prolaktin samt organvikter och studerade uterusvävnad morfologiskt utan att finna någon östrogenlik effekt av isopropanol-extraktet (62).

Det föreligger dock resultat av liknande studier på ooforektomerade råttor med motsäggande resultat, författarna rapporterar en selektiv sänkning av serumkoncentrationer av LH av såväl etanol- som metanol-extrakt av Cimicifuga-roten (63-65). Förklaringar till diskrepansen kan finnas i olikheterna i extraktionsmedium, möjligen också olikheter i innehållet av aktiv substans i olika skördar av växtmaterialet.

**Tabell 5. Prekliniska studier, *in vivo* studier.**

Referens	Parameter	Innehåll	Resultat
Korn, 1991	120 Wistar råttor, 6 mån	Isopropanol-extr	Inga tecken på toxicitet
Siess, 1960	Möss	Etanol-extrakt	Ingen verkan på uterus
Einer-Jensen <i>et al.</i> , 1996	Möss / ooforektomerade råttor	Etanol-extrakt	Ingen proliferations-stimulerande effekt på vagina eller uterus
Nisslein and Freudenstein, 2000	30 ooforektomerade råttor	Isopropanol-extr	Osteoporos-profylaktisk effekt
Freudenstein, 2000	Sprague-Dawley råttor med DMBA inducerbar brösttumör	Isopropanol-extr	Ingen effekt på prolaktin, FSH eller LH Ingen stimulans av mammar-tumör Ingen effekt på östrogenkänslig vävnad
Földes, 1959	Ooforektomerade råttor	Isopropanol-extr	Ingen ökad uterus-storlek på råttor
Jarry <i>et al.</i> , 1985, 1999	Ooforektomerade råttor	Etanol-extrakt/ metanol-extrakt	Minskad LH koncentration i blod, ingen verkan på uterus
Jarry and Harnischfeger, 1985	Ooforektomerade råttor	Metanol-extrakt	Minskad LH koncentration i blod, ingen verkan på FSH eller prolaktin

Studier har gjorts på östrogen- och progesteron-receptor-positiva humana bröstcancer-cell-linjer (MCF-7, MDA-MB-435S och T-47D) (66-69) i varierande *in vitro* försöksmodeller (70). Resultaten visar en inhibitorisk effekt av isopropanol-extraktet på östrogen-receptor-positiva cancerceller. I spädningar  $10^{-3}$  –  $10^{-5}$  inhiberas cellproliferationen signifikant medan östradiol-tillsats under samma förhållanden klart inducerar proliferation (69).

Ett synnerligen intressant fynd var att isopropanolextraktet av Cimicifuga även inhiberar östrogen-inducerad proliferation av estrogen-receptor-positiva celler. Cimicifugaextraktet förstärkte dessutom den hämmande effekten av tamoxifen (69).

Såväl östrogen- som antiöstrogen aktivitet i etanol- och isopropanol-extrakten av Cimicifuga har undersökts i avseende på proliferation av MCF-7 celler och genexpression hos jäst-celler och MVLN celler (71). I samtliga tre försöks-systemen fann man en antagonistisk effekt i avseende på estradiol-inducerbar aktivitet. Författarnas slutsats blev att komponenterna i Cimicifuga-extrakt har en anti-östrogen aktivitet. Dessa data har kunnat verifieras av andra forskarteam, vilket tas till intäkt för att Cimicifuga inte inducerar cellproliferation hos individer med bröstcancer.

### Kliniska studier

Low Dog *et al.* har extraherat data för behandlade patienter, rapporterade biverkningar, tolerabilitet och behandlingstid, se tabell 6. Spännvidden i dosering såväl som i tidslängd av studierna är stor. De behandlade patienterna fick Cimicifuga i doser om 20 – 40 droppar etanol-extrakt eller 2 – 4 tabletter innehållande iso-

propanol-extrakt per dag under 8 – 52 veckor. 5,4% av samtliga patienter rapporterade biverkningar, 97% av dessa biverkningar var milda och föranledde inte avslut av behandlingen. Tre allvarliga biverkningar rapporterades, men författarna fann ingen möjlighet att knyta dessa biverkningar till bruket av Cimicifuga (29, 72).

Tio av de kliniska studierna (73-82) beskriver användning av Cimicifuga mot menopausala besvär, PMS eller andra hormonellt betingade symtom. I dessa studier finns inga rapporter om biverkningar till vare sig etanol- eller isopropanol-extraktet (73-82). I en ytterligare observationsstudie (83) beskrevs emellertid en 7%-ig förekomst av gastrointestinala besvär under intag av isopropanol-extraktet. Den studien ligger till grund för skrivsättet i German Commission E monografin att ”endast enstaka fall av gastrointestinala biverkningar” har observerats under behandling med Cimicifuga.

Gastrointestinala biverkningar finns också beskrivna i en 12 veckors öppen studie (26). 4 av 50 patienter i den studien (som rörde etanol-extraktet) rapporterade gastrointestinala besvär. I en ytterligare studie (dessvärre utan kontroll grupp med placebo) rapporterades 8% gastrointestinala besvär, vilka föranledde avslutad behandling (84). I avsaknad av kontrollgrupp är det emellertid svårt att uppskatta relevansen av detta eftersom gastrointestinala besvär av vanliga efter intag av naturbaserade kosttillskott/natur(läke)medel.

Incidens av andra än gastrointestinala biverkningar har också rapporterats. Daiber (25) beskriver en patient med ”torr hud” och en med håravfall bland 36 kvinnor, som använde etanol-extraktet.



**Tabell 6. Kliniska studier.**

Referens	Parameter	Innehåll	Resultat
Schotten, 1958 (73)	22 kvinnor, upp till 6 mån	Etanol-extr	Inga biverkningar
Földes, 1959 (83)	41 postmenopausala kv	Isopropanol-extr	Gastrointestinala besvär hos 3 kvinnor
Stefan, 1959 (75)	46 menopausala kv m.m.	Isopropanol-extr / etanol-extrakt	Inga biverkningar
Stiehler, 1959 (74)	18 menopausala kv m.m.	Isopropanol-extr / etanol-extrakt	Inga biverkningar
Brücker, 1960 (76)	517 kvinnor med dysmenorré och eller menopausala besvär	Isopropanol-extr / etanol-extrakt	Inga biverkningar
Heizer, 1960 (77), 2-18 m	66 menopausala kv m.m. 23 ooforektoomerade 21 unga kvinnor	Isopropanol-extr / etanol-extrakt	Inga biverkningar
Starfinger, 1960 (78)	105 menopausala kv	Etanol-extrakt/	Inga biverkningar
Görlich, 1962 (79), < 1 y	235 kvinnor, skilda diagnoser	Isopropanol-extr / etanol-extrakt	Inga biverkningar
Kesselkaul, 1957 (80)	62 menopausala kv	Etanol-extrakt	Inga biverkningar
Langfritz, 1962 (81), 3-12 m	73 kv menstraitionsbesv	Etanol-extrakt	Inga biverkningar
Schildge, 1964, 3-6 m	135 kv med PMS	Etanol-extrakt	Inga biverkningar
Daiber, 1983 (25), 12 v	36 menopausala kv	Etanol-extrakt	Inga biverkningar
Vorberg, 1984, (26), 12 v	50 menopausala kv	Etanol-extrakt	4 gastrointestinala biverkningar
Warnecke, 1985 (27), 12 v	19 menopausala kv	Etanol-extrakt	Inga biverkningar
Pethö, 1987 (28), 24 v	50 menopausala kv	Isopropanol-extr	Inga biverkningar
Stoll, 1987, (29), 12 v	26 menopausala kv	Isopropanol-extr	12 milda biverkningar, 1 tromboflebit
Mielnik, 1996 (85), 24 v	34 menopausala kv	Ingen uppgift	Inga biverkningar
Jacobson <i>et al.</i> , 2001, 8 v	85 bröstcancer patienter	Isopropanol-extr + tamoxifen	10 biverkningar, ingen kunde knytas till Cimicifuga
Todorova, 2001, 12-52 v	100 menopausala kv	Isopropanol-extr	1 fall av exanthema facialis
Liske <i>et al.</i> , 2002, 24 v	152 peri- och menopausal	Isopropanol-extr	5 gastrointestinala, 5 CNS, 5 bröst och 4 ospecifika biverkningar

I en 6 månader lång studie med isopropanol-extraktet (28) noterades inga biverkningar och inga behandlingsavslut bland 50 patienter, som tidigare hade behandlats med konventionell HRT och nu övergått till att använda isopropanol-extraktet.

Biverknings-incidensen kan ytterligare beläsa från data av en 12 veckor lång studie med en grupp kvinnor som fick konjugerade ekvina östrogener, en grupp som fick isopropanol-extraktet av Cimicifuga (26 patienter) och en placebogrupp (29). I Cimicifuga gruppen avbröts behandlingen av en patient med grava varikösa förändringar på underbenen. 12 ytterligare

biverkningsrapporter förekom bland de 26 kvinnorna, biverkningarna beskrevs som viktökning, bröstsmärta, tyngdhetskänsla i benen, huvudvärk och försvårade menopausala symtom (29).

Det finns ett par publikationer om användning av Cimicifuga tillsammans med tamoxifen hos bröstcancerbehandlade patienter (72). Interaktionen mellan triterpenglykosider och tamoxifen är dessvärre så komplicerad att några slutsatser om bakgrunden till biverkningar, beskrivna hos 10 av de 85 patienterna inte kan dras.

**Tabell 7. Kliniska studier, speciella riskgrupper**

Referens	Parameter	Innehåll	Resultat
Liske <i>et al.</i> , 2002 (31)	152 peri- och menopausala kv	Isopropanol-extr	Inga hormonförändringar, ingen cellproliferation
Georgiev and Tordanova, 1997, (88)	50 menopausala kv, 12 v	Isopropanol-extr	Ingen förändring av endometriets tjocklek
Lehmann-Willenbrock Riedel, 1998, (30)	Hysterectomerade kv, 24 v	Isopropanol-extr	Inga hormonförändringar
Nesselhut and Liske, 1999, (53)	Postmenopausala kv, 12 v	Isopropanol-extr	Inga hormon- eller endometrieförändringar
Jacobson <i>et al.</i> , 2001, (72)	85 bröstcancerpatienter, 8 v	Isopropanol-extr	Inga homonförändringar, ingen cancerpåverkan
Maamari and Schreiber, 2001, (72)	50 menopausala kv, 24 v	Ingen uppgift	Inga förändringar av mammografi, pap smear eller ultraljudsbild
Düker <i>et al.</i> , 1991, (89)	52 menopausala kv, 8 v	Etanol-extrakt	Ingen effekt på FSH, signifikant sänkning av LH

**Dos-relaterade säkerhetsaspekter**

Liske *et al.* (31) har publicerat en 24 veckor lång, placebokontrollerad, bubbelblind studie som omfattade två doseringar av Cimicifuga. En av studiegrupperna använde den rekommenderade dosen om 40 mg drog per dag medan den andra studiegruppen fick en tre gånger så hög dos. Båda grupperna rapporterade god eller mycket god tolerabilitet. Biverknings-frekvensen för de båda grupperna var likartad. De 19 rapporterade biverkningarna var

1. milda eller måttliga gastro-intestinala besvär (1 fall i lågdos-gruppen och 4 fall i högdos-gruppen)
2. central-nervösa biverkningar (1 fall i lågdos-gruppen och 4 fall i högdos-gruppen)
3. negativa effekter på bröst och genitalia (3 fall i lågdos-gruppen och 2 fall i högdosgruppen)
4. ospecificerade biverkningar (2 fall i lågdos-gruppen och 2 fall i hög-dos-gruppen)

Författarna bedömde att ingen av de 19 rapporterade biverkningarna (hos 152 patienter) kunde verifieras bero på intag av Cimicifuga.

**Säkerhetsaspekter relaterade till riskgrupper**

Östrogenminskningen under menopaus leder till en ökning av serumkoncentrationerna av hypofyshormonen FSH (follikelstimulerande hormin) och LH (luteiniserande hormon). Ett intag av mediciner med östrogen aktivitet borde därför leda till en sänkning av FSH och LH. Ett flertal kliniska studier har försökt besvara frågan hur Cimicifuga påverkar koncentrationen av hormoner i blod eller har inverkan på östrogenkänslig vävnad, tabell 7.

Liske *et al.* (31) har rapporterat att Cimicifuga under 24 veckor inte ledde till ökad cellproliferation i vagina

och inte ändrade serumkoncentrationer av FSH, LH, prolaktin eller estradiol. Författarnas slutsats är att den positiva effekten på menopausala symtom inte medieras över en estrogen-agonistisk effekt. Samma slutsats är uttryckt i en studie av Lehmann-Willenbrock *et al.* (30).

Resultaten från studien genomförd av Liske *et al.* (31) styrker data från studien av Nesselhut och Liske (53), vilken hävdar frånvaro av en östrogen effekt av Cimicifuga-extraktet. Dessa senare forskare visade att isopropanol-extraktet under 3 månaders användning inte förorsakade någon ökad endometrietjocklek (mätt med ultraljud) och heller inga förändringar av köns- och hypofys-hormoner.

Jacobson *et al.* (72) har rapporterat att behandling med Cimicifuga inte förändrade FSH och LH värden i serum och heller inte ledde till tumör-recidiv i en grupp av bröstcancerbehandlade kvinnor.

Maamari och Schreiber (84) rapporterar att mammografibild, vaginal cytologi och ultraljudsmätning av endometriet inte ändrades från basala värden under/efter en 24 veckor lång period av behandling med Cimicifuga, 20 mg drog per dag.

I en likartad studie rapporterar Georgiev och Iordanova (88) att endometrietjockleken inte förändrades av en 12 veckors behandlingsperiod med Cimicifuga-extrakt.

Man måste beakta att dessa rapporter alla är baserade på studier under kort tid. Lång-tids-uppföljningar behövs för att verifiera resultaten.

I motsats till ett flertal publikationer som beskriver en

icke-östrogen effektmekanism av Cimicifuga, tyder data från andra publicerade studier på att en östrogen effektmekanism trots all existerar. Det mest citerade arbetet är Düker *et al.* (89) som beskriver att Cimicifuga-extraktet har en selektiv, reducerande effekt på koncentrationen av LH i serum.

I analogi med det har Warnecke (27) i en studie visat att behandling med Cimicifuga-extrakt kan leda till proliferation i vaginal-epitelet.

### Low Dog's diskussion

Icke-kontrollerade, anekdotiska rapporter, marknadsföringsmässiga studier och kliniska studier som omfattar nära 3000 kvinnor pekar alla på en låg incidens av biverkningar till användningen av Cimicifuga-extrakt, i synnerhet isopropanol-extraktet.

Vetenskapliga studier visar också en stor säkerhet beträffande användning av isopropanol-extrakt av Cimicifuga hos kvinnor med en sjukhistoria av östrogen-beroende cancer under åtminstone en 6 månaders-period.

Den största publicerade marknadsföringsmässiga rapporten vittnar om att 80% av behandlade kvinnor med menopausala symtom erfar en förbättring av värmevallningar, svettningar, huvudvärk, yrsel, irritabilitet och tendens till depression (24).

Kontrollerade, randomiserade studier har visat att isopropanol-extraktet av Cimicifuga var lika effektivt som konjugerade ekvina östrogener och som diazepam när det gäller att minska menopausala symtom under åtminstone en 3 månader lång period (27, 28, 30).

Även om många av de redovisade studierna har metodologiska svagheter som t.ex. frånvaron av placebo-behandlade kontrollgrupper, tyder tillgängliga data på en positiv "benefit-to-risk" ratio av Cimicifuga.

### Low Dog's konklusion

Isopropanol-extraktet av Cimicifuga har en lång klinisk användning i Europa, cirka 50 år, när det gäller behandling av klimakteriella problem. Resultat av olika typer av kliniska studier under upp till 6 månaders längd och av *in vitro* och *in vivo* djurstudier visar att Cimicifuga-extrakt är ett säkert alternativ för kvinnor i klimakteriet. Det nu kommersiellt tillgängliga isopropanol-extraktet av Cimicifuga racemosa har vistas inte inducera cytotoxiska, mutagena, carcinogena eller teratogena effekter ens i doser mångdubbelt större än de som rekommenderas för kliniskt bruk.

Vetenskapliga rapporter har under årens lopp hävdade att Cimicifuga-extrakt verkar genom en östrogen effektmekanism. Andra rapporter redovisar resultat av studier, där man inte kunnat påvisa någon verkan på vare sig östrogenkänslig vävnad eller på endogena östrogen-

nivåer eller på koncentration i serum av hypofyshormon. Det är uppenbart att en omfattande lång-tids studie med accepterad metodologi fordras för att slutgiltigt redovisa effektmekanism såväl som biverkningsfrekvens och toxicitet. Intill en sådan studie blir genomförd synes det nuvarande isopropanol-extraktet av Cimicifuga racemosa vara ett säkert alternativ för kvinnor med menopausala symtom.

### Addendum

Efter det Low Dog *et al.* publicerade sin studie har under hösten 2003 publikationer av intresse förekommit i litteraturen.

Borelli och Ernst (91) var de första som publicerade nya resultat om effektmekanismen för Cimicifuga. De fastslår i sin artikel att Cimicifuga har en central och inte en hormonell effekt. Jarry och medarbetare (93) kom därefter med ett mer specificerat uttalande: ännu icke definierade beståndsdelar bidrar med dopaminerga effekter av rotextraktet av Cimicifuga.

Detta var bara början på en ny syn på Cimicifuga racemosa. Wuttke och hans grupp (92, 94, 95) finner i en serie *in vivo* försök på råttor att Cimicifuga-extrakt har en med CEE (conjugated equine estrogen) likvärdig effekt när det gäller att minska/bota menopausala besvär och att det dessutom har klara positiva effekter på benmetabolismen (ökad benupbyggnad, inte bara minskad resorptionen) och på vaginaepitelet (de superficiella, mogna cellerna i vaginaepitelet ökade signifikant under behandling med Cimicifuga). Samtidigt konstaterar författarna att ingen uterotrop effekt föreligger. Och man ställer frågan: finns det en ytterligare, hitintills ej definierad östrogen receptor? Kan den kallas "gamma-receptorn"?

Wuttke (95) inför också ett nytt sätt att definiera menopausala symtom, "the Menopause Rating Scale", MSR. MSR har liksom Kuppermans index 10 definierade delsymtom, vilka emellertid lätt kan inordnas i 3 grupper, Wuttke kallar dem faktorer. Faktor 1 kan sammanfattas som "värmevallningar" och innefattar värmevallning med påföljande svettning, hjärtklappning eller hjärtklappning samt sömnsvårigheter. Faktor 2 kan kallas "vegetativa" besvär och innefattar dysfori (att känna sig ledsen, vara emotionellt labil), att uppleva inre spänningar (från nervositet till aggressivitet) och att uppleva koncentrationssvårigheter. Faktor 3 sammanfattar fyra symtom, minskad sexuell lust och/eller tillfredsställelse, slemhinnetorrhet i vagina och urinrör, urineringsbesvär alltifrån sveda vid vattenkastning till ofrivillig urinavgång samt ledsmärta, framför allt i de små lederna i händer och fötter, reumatism-lik ledsmärtor.

Burdette och medarbetare (96) går längst i beskrivningen av en komponent i Cimicifuga-extraktet med en



serotonin-receptor-agonistisk verkan.

Det återstår att se resultatet av kommande analytisk-kemiska, laboratoriemässiga och kliniska studier för att definiera komponenterna med dopaminerg/serotonin-receptoreffekt samt de komponenter som utövar östrogen-lik effekt på vaginalslemhinna och benmetabolism utan att ha någon effekt på endometrium och bröstvävnad. Kanske kan då ett extrakt av *Cimicifuga racemosa* beskrivas ha både en SERM (specifik estrogen receptor modulerande aktivitet) och en dopaminerg effekt-mekanism.

## Referenser

1. Lobo RA. Menopause management for the millenium CME. Medical education collaborative. Available at: [www.medscape.com/medscape/womenshealth/clinicalmgmt/cm.v01/public/index.CM.v01.html](http://www.medscape.com/medscape/womenshealth/clinicalmgmt/cm.v01/public/index.CM.v01.html). Accessed October 17, 2000.
2. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
3. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001; 285:1460-5.
4. Anonymous. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-59.
5. Lieberman S. A review of the effectiveness of cimicifuga racemosa (black cohosh) for the symptoms of menopause. *J Womens Health* 1998; 7:525-9.
6. United States Preventive Services Task Force. Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of chronic conditions: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 137:834-9.
7. Alexander KP, Newby LK, Hellkamp AS, et al. Initiation of hormone replacement therapy after acute myocardial infarction is associated with more cardiac events during follow up. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1-7.
8. Taylor M. Nonhormonal alternatives for the menopause syndrome. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 2001; 12:669-85.
9. Israel D, Youngkin EQ. Herbal therapies for perimenopausal and menopausal complaints. *Pharmacotherapy* 1997; 17:970-84.
10. Wade C, Kronenberg F, Kelly A, Murphy PA. Hormone-modulating herbs: implications for women's health. *J Am Med Assoc* 1999; 54:181-3.
11. Gleason H, Cronquist A. *Manual of Vascular Plants of North-eastern United States and Adjacent Canada*. New York, NY: New York Botanical Garden, 1991.
12. Young J. Observations on the remedial powers of the cimicifuga racemosa in the treatment of chorea. *Am J Med Sci* 1831; 9:310-5.
13. Davis NS. Cimicifuga racemosa: actoea racemosa, black cohosh; polypetalous exogenous, nat. ord., ranunculaceae, sex. syst., polyandria di pentagynia. *Trans J Am Med Assoc* 1848; 1:351-7.
14. Mundy W. Macrotys. *Electic Med J* 1923; 83:468-70.
15. Webster H. Cimicifuga racemosa. *Electic Med J* 1901; 61:195-8.
16. Scudder J. Macrotys racemosa. *Electic Med J* 1871; 31:574-5.
17. Felter H. My medicine case - macrotys. *Electic Med J* 1915; 75:154-5.
18. Felter H. Macrotys. *Electic Med J* 1928; 88:284-8.
19. Grieve M. A Modern Herbal: *The Medicinal, Culinary, Cosmetic and Economic Properties, Cultivation and Folk-Lore of Herbs, Grasses, Fungi, Shrubs & Trees with their Modern Scientific Uses*. New York: Dover Publications, 1971.
20. Niderkorn J, Versailles O. Macrotys and caulophyllin. *Electic Med J* 1910; 70:63-6.
21. McKenna DJ, Jones K, Humphrey S, Hughes K. Black cohosh: efficacy, safety, and use in clinical and preclinical applications. *Alternative Ther Health Med* 2001; 7:93-100.
22. Parrish E. Therapeutical and pharmaceutical notes on Cimicifuga. *Electic Med J* 1861; 20:197-200.
23. Scudder J. Macrotys in pregnancy and parturition. *Electic Med J* 1875; 35: 477-8.
24. Stolze H. An alternative to treat menopausal complaints. *Gyne* 1982; 1:14-6.
25. Daiber W. Climacteric complaints: Success without using hormones! A phytotherapeutic agent lessens hot flushes, sweating, and insomnia. *Arztl Prax* 1983; 65:1946-7.
26. Vorberg G. Treatment of menopausal complaints. *Z Allgemeinmed* 1984; 13:626-9.
27. Warnecke G. Influencing menopausal symptoms with a phytotherapeutic agent: successful therapy with cimicifuga mono-extract. *Med Welt* 1985; 36:871-4.
28. Pethö A. Menopausal complaints: change over of a hormone treatment to a herbal gynecological remedy practicable? *Arztl Prax* 1987; 47:1551-3.
29. Stoll W. Phytopharmakon influences atrophic vaginal epithelium: double-blind study: Cimicifuga vs estrogenic substances. *Therapeutikon* 1987; 1:23-31.
30. Lehmann-Willenbrock E, Riedel H. Clinical and endocrinological examinations concerning therapy of climacteric symptoms following hysterectomy with remaining ovaries. *Zentralbl Gynäkol* 1998; 110:611-18.
31. Liske E, Hänggi W, Henneicke-von Zeppelin H, Boblitz N, Wüstenberg P, Rahlfs V. Physiologic investigation of a unique extract of black cohosh (*Cimicifuga racemosa* rhizoma): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. *J Womens Health Gender Based Med* 2002; 11:163-74.
32. Bowles T, Harrison O. Some uses for macrotys. *Electic Med J* 1923; 83:429-31.
33. Lloyd J. Cimicifuga. *Electic Med J* 1878; 38:118-9.
34. Fisk F. Macrotys. *Electic Med J* 1912; 72:333-5.
35. Mahady G, Black Cohosh. In: Mahady G, Fong HHS, Farmsworth NR, eds. *Botanical Dietary Supplements: Quality, Safety, and efficacy*. Lisse, Netherlands: Swets & Zeitlinger B.V., 2001: 27-34.
36. Cook W. *Cimicifuga racemosa*: black cohosh, rattleroot, black snakeroot, squawroot, bugbane. In: Cook W, ed. *Physiomedical Dispensatory*. Cincinnati, OH: Wm. H Cook, 1869.
37. Whitney W. Cimicifuga (macrotys) racemosa. *Electic Med J* 1888; 48:162-4.
38. Scudder J. Varieties. *Electic Med J* 1864; 24:236-7.
39. Howe A. Cimicifuga and abortion. *Electic Med J* 1885; 45:501-2.
40. Hutchinson R. The physiological action of *Cimicifuga racemosa*. *Ther Gazette* 1887; 731-3.
41. Macht D, Cook H. A pharmacological note on Cimicifuga. *J Am Pharm Assoc* 1932; 21:324-30.
42. von Gizycki H. Arzneipflanzen in ihren beziehungen zum weiblichen genitalsystem. Versuche an weiben ratten und mäusen mit Cimicifuga racemosa. *Z Ges Exp Med* 1944; 113:635-44.
43. Schindler H. Die Inhaltsstoffe von heilpflanzen und prüfungsmethoden für pflanzliche tinkturen. *Arzneimittelforschung* 1952; 2:547-9.
44. Food and Drug Administration (FDA). The SN/AEMS Web report: search results for black cohosh. Available at <http://vm.cfsan.fda.gov>. Accessed October 18, 2001.
45. Food and Drug Administration (FDA). The SN/AEMS Web report: search results for cimicifuga. Available at <http://vm.cfsan.fda.gov>. Accessed October 18, 2001.
46. World Health Organization Collaborating Center. *Adverse reactions to drugs: Cimicifuga Racemosa, Cimicifuga Racemosa Root, Cimicifuga Racemosa Extract*. Welwyn Garden City, UK: ECRI, 2000.
47. Blumenthal M, Busse W, Goldberg A, et al. *German Commission E Monographs: Therapeutic Monographs on Medical Plants for Human Use*. Austin, TX: American Botanical Council, 1998.
48. Shuster J. ISMP adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1996; 31:1553-4.

49. Brinker F. *Herb Contraindications and Drug Interactions*, 2nd ed. Sandy, OR: Eclectic Medica, 1998.
50. McGuffin M, Hobbs C, Upton R, Goldberg A. *American Herbal Products Association's Botanical Safety Handbook*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1997.
51. Gunn TR, Wright IM. The use of black and blue cohosh in labor. *N Z Med J* 1996; 109:410-1.
52. Jones TK, Lawson BM. Profound neonatal congestive heart failure caused by maternal consumption of blue cohosh herbal medication. *J Pediatr* 1998; 132:550-2.
53. Nesselhut T, Liske E. Pharmacological measures in postmenopausal women with an isopropanolic aqueous extract of *cimicifugae racemosae* rhizoma. Presented at: 10th Annual Meeting, The North American Menopause Society, 1999, New York, NY.
54. World Health Organization (WHO). *Rhizoma cimicifugae racemosae*. Geneva, Switzerland: WHO Publications, 2002. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants: 2:56-65.
55. Ames BN. Carcinogens are mutagens: their detection and classification. *Environ Health Perspect* 1973; 6:115-8.
56. Ames BN, Lee FD, Durston WE. An improved bacterial test system for the detection and classification of mutagens and carcinogens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973; 70:782-6.
57. Ames BN, McCann J, Yamasaki E. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutat Res* 1975; 31:347-64.
58. Hemmi H, Kitame F, Ishida . Inhibition of sterol and DNA syntheses in phytohemagglutinin-stimulated human lymphocytes by 7-alpha-hydroxycholesterol. *Tohoku J Exp Med* 1979; 145:105-13.
59. Ball SE, Scatina JA, Sisenwine SF, Fisher GL. The application of in vitro models of drug metabolism and toxicity in drug discovery and drug development. *Drug Chem Toxicol* 1995; 18:1-28.
60. Siess V, Seybold G, Einleitung I. Untersuchungen über die Wirkung von Pulsatilla pratensis, Cimicifuga racemosa und Aristolochia clematitis auf den Östrus infantiler und kastrierter weiblicher Mäuse. *Arzneimittelforschung* 1960; 10:514-20.
61. Einer-Jensen N, Zhao J, Andersen KP, Kristoffersen K. Cimicifuga und Melbrosia lack oestrogenic effects in mice and rats. *Maturitas* 1996; 25:149-53.
62. Freudenstein J, Dasenbrock C, Nisslein T. Lack of promotion of estrogen dependent mammary gland tumors in vivo by an isopropanolic black cohosh extract. Third International Congress on Phytomedicine. *Phytomedicine* 2000; 7 (Suppl):13.
63. Jarry H, Harnischfeger G. Endocrine effects of constituents of Cimicifuga racemosa. 1. The effect on serum levels of pituitary hormones in ovariectomized rats. *Planta Med* 1985; 46-9.
64. Jarry H, Harnischfeger G, Düker E. The endocrine effects of constituents of cimicifuga racemosa. 2. In vitro binding of constituents to estrogen receptors. *Planta Med* 1985; 316-9.
65. Jarry H, Leonhardt S, Düls C, et al. Organ specific effects of cimicifuga racemosa (CR) in brain and uterus. Presented at: 23rd International LOF-Symposium on Phyto-Oestrogen, January 15, 1999; Ghent, Belgium.
66. Nesselhut T, Schellhase C, Dietrich R, Kuhn W. Studies of mammary carcinoma cells regarding the proliferative potential of herbal medication with estrogenic-like effects. *Arch Gynecol Obstet* 1993; 254:817-8.
67. Zava DT, Dollbaum CM, Blen M. Estrogen and progestin bioactivity of foods, herbs, and spices. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217:369-78.
68. Dixon-Shanies D, Shaikh N. Growth inhibition of human breast cancer cells by herbs and phytoestrogens. *Oncol Rep* 1999; 6:1383-7.
69. Bodinet C, Freudenstein J. Influence of Cimicifuga racemosa on the proliferation of estrogen receptor-positive human breast-cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76:1-10.
70. Liu J, Burdette JE, XU H, et al. Evaluation of estrigenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem* 2001; 49:2472-9.
71. Zierau O, Bodinet C, Kolba S, Wulf M, Vollmer G. Antiestrogenic activities of cimicifuga racemosa extracts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 801:125-30.
72. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:2739-45.
73. Schottten E. Erfahrungen mit dem cimicifuga-präparat Remifemin. *Landarzt* 1958; 34:353-4.
74. Stiehler K. Über die Anwendung eines Standardisierten Cimicifuga-Auszuges in der gynäkologie. *Arztl Praxis* 1959; 11:916-7.
75. Stefan H. Ein Beitrag zu den Erscheinungsformen und zur Therapie hormonal bedingter Biopathiesyndrome der Frau. *Ringelheimer Biol Umsch* 1959; 14:149-52.
76. Brücker A. A discussion of the phytotherapy of female hormonal disorders. *Med Welt* 1960; 44:2331-33.
77. Heizer H. Kritisches zur Cimicifuga-therapie bei hormonalen Störungen der Frau. *Med Klin* 1960; 55:232-3.
78. Starfinger W. Therapie mit östrogen-wirksamen Pflanzenextrakten. *Med Heute* 1960; 55:232-3.
79. Görlich N. Behandlung ovarialer Störungen in der Allgemeinarztpraxis. *Arztl Praxis* 1962; 14:1742-3.
80. Kesselkaul O. Über die Behandlung klimakterischer Beschwerden mit Remifemin. *Med Monatsschr* 1957; 11:87-8.
81. Langfritz W. Beitrag zur Therapie von Regeltempoanomalien und deren Begleiterscheinungen bei jungen Mädchen und jungen Frauen. *Med Klin* 1962; 57:1497-9.
82. Schildge E. Beitrag zur Behandlung von prämenstruellen und klimakterischen Verstimmungs- und Depressionszuständen. *Ringelheimer Biologische Umschau* 1964; 19:18-22.
83. Földes J. The effects of an extract of Cimicifuga racemosa. *Arztl Forsch* 1959; 13:623-4.
84. Maamari R, Schreiber A. Cimicifuga racemosa and quality of life. In: *The NAMS Program and Abstract Book*, 12th Annual Meeting of the North American Menopause Society; October 4-6, 2001; New Orleans, LA. Abstract P-10.
85. Mielnik J. Extract of Cimicifuga racemosa in the treatment of neuro-vegetative symptoms in women in the perimenopausal period. In: program and abstracts of the 8th International Congress on Menopause, 1966; Sydney, Australia, Abstract P-318.
86. *Facts and Comparisons: The Review of Natural Products*. St. Louis: JB Lippincott, 1992.
87. Abrams WB, Beers MH, Berkow R. *Merck Manual of Geriatrics*. Whitehouse Station, NJ: Merck, 2000.
88. Georgiev DB, Jordanova E. Phytoestrogens - the alternative approach. *Maturitas* 1997; 27 (Suppl):273.
89. Düker EM, Kopanski L, Jarry H, Wuttke W. Effects of extracts from Cimicifuga racemosa on gonadotrophin release in menopausal women and ovariectomized rats. *Planta Med* 1991; 57:420-4.
90. Einbond LS, Shimizu M, Xiao D, Untanakorn P, Lim J, Suzui M, Seter C, Pertel T, Kelleny, EJ, Kronenberg F, Weinstein, IB. Growth inhibitory activity of extracts and purified components of black cohosh on human breast cancer cells. *Breast Cancer Research and Treatment* 2004; 83:221-31.
91. Borrelli F, Izzo AA, Ernst E. Pharmacological effects of Cimicifuga racemosa. A minireview. *Life Sci* 2003; 73: 1215-29.
92. Seidlová-Wuttke D, Hesse O, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Becker T, Wuttke W. Evidence for selective estrogen receptor modulator activity in a black cohosh (Cimicifuga racemosa) extract: comparison with estradiol-27-beta. *Eur J Endocrin* 2003; 149:351-62.
93. Jarry H, Metten M, Spengler B, Christoffel V, Wuttke W. In vitro effect of the Cimicifuga racemosa extract BNO 1055. *Maturitas* 2003; 44 (Suppl 1):31-8.
94. Seidlová-Wuttke D, Jarry H, Becker T, Christoffel V, Wuttke W. Pharmacology of Cimicifuga racemosa extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus. *Maturitas* 2003; 44 (Suppl 1):39-50.
95. Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003; 44 (Suppl 1):67-77.
96. Burdette J, Liu J, Chen S, Fabricant DS, Piersen CE, Barker EL, Pezzuto JM, Mesecar A, van Breemen RB, Farnsworth NR,

- Bolton JL. Black Cohosh Acts as a Mixed Competitive Ligand and Partial Agonist of the Serotonin Receptor. *J Agric Food Chem* 2003; 51:5661-70.
97. Huntley AL, Ernst E. A systematic review of herbal medicinal products for the treatment of menopausal symptoms. *Menopause* 2003; 10 (5):465-76.
98. Riggs BL, Hartmann LC. Selective Estrogen-Receptor Modulators - Mechanisms of Action and Applicatio to Clinical Practice. *N Engl J Med* 2003; 348:618-29.

Skriften "Säkerhetsaspekter för Remifemin, ett naturläkemedel baserat på extrakt ur roten av *Cimicifuga racemosa* (Silverax)" är baserad på ett av Tieraona Low Dog och medarbetare publicerat arbete i tidskriften *Menopause*, 2003; 10 (4):299-313.

Den inledande presentation av den nuvarande situationen vad gäller HRT samt en sammanfattning av kunskapen om *Cimicifuga racemosa* efter det Low Dog's artikel publicerades, har skrivits av Ingemar Joelsson, professor em. i gynekologi.

Malmö, juni månad 2004.