



> Retouradres Postbus 43006 3540 AA Utrecht

Aan de Minister voor Medische Zorg en Sport en de inspecteur-generaal van de NVWA

Van de directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Advies over de gezondheidsrisico's van voedingssupplementen die zilverkaars bevatten

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Catharijnesingel 59
3511 GG Utrecht
Postbus 43006
3540 AA Utrecht
www.nvwa.nl

Contact

T 088 223 33 33
risicobeoordeling@nvwa.nl

Onze referentie

NVWA/BuRO/2020/2731

Datum

17 juni 2020

Aanleiding

(Extracten van) de wortel en wortelstok van *Cimicifuga racemosa* (L) Nutt., rhizoma, ook bekend onder de namen *Actaea racemosa* L., (tros)zilverkaars, vrouwenwortel en in het Engels 'black cohosh' worden gebruikt voor de behandeling van overgangsklachten (zoals opvliegers en hevig transpireren) en menstruatieklachten en om weeën op te wekken. Sinds 2002 zijn wereldwijd meerdere gevallen van ernstige levertoxiciteit gemeld die worden toegeschreven aan inname van zilverkaars¹. Bijwerkingencentrum Lareb in Nederland heeft tussen 1999 en begin 2019 twintig meldingen ontvangen over preparaten die zilverkaarsbevatten. Het betreft meldingen van vrouwen in de leeftijd van 35-57 jaar. De klachten varieerden van pijn in borst of buik, diarree en misselijkheid tot bloedingen en leveraandoeningen. In april 2019 publiceerden medisch specialisten in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG) een artikel waarin het geval werd besproken van een vrouw met acuut leverfalen na gebruik van een voedingssupplement dat zilverkaars bevatte (Peters et al., 2019).

Vraag

Naar aanleiding van de meldingen bij Lareb en het artikel in het NTvG heeft de directie Handhaven van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) aan bureau Risicobeoordeling & onderzoek (BuRO) gevraagd een risicobeoordeling uit te voeren voor zilverkaarsproducten. Dit verzoek is ondersteund door de directie Voeding, Gezondheidsbescherming en Preventie (VGP) van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).

Aanpak

BuRO heeft RIVM in 2013 gevraagd een risicobeoordeling uit te voeren voor de inname van producten die zilverkaars bevatten (bijlage 1). Op basis van dit document, de genoemde meldingen en eigen literatuuronderzoek is dit advies tot stand gekomen. In PubMed is gezocht met de sleutelwoorden: zilverkaars, *Cimicifuga*, *Cimicifuga racemosa*, *Cimicifuga racemosa* (L) Nutt., rhizome, *Actaea racemosa* (L), troszilverkaars, vrouwenwortel, black cohosh, cycloartenale triterpenen, triterpeenglycosiden, polyfenolische derivaten, fenolen, flavonoïden,

¹ Zilverkaarswortel en -wortelstok worden verkocht als hele, gehakte, gesneden en gezeefde, droge poeders en vloeibare en droge extracten. In Nederland en Europa zijn voornamelijk extracten op de markt. In dit advies wordt onder zilverkaars, tenzij anders vermeld, verstaan: zilverkaarsproducten op basis van extracten, weergegeven als mg kruid.

alkaloïden, droogextracten, ethanol 58% v/v, ethanol 60% v/v, isopropanol 40% v/v, overgangs- en menstruatieklachten, oestrogene effecten, levertoxiciteit, voedingssupplement, preparaten, kruidengeneesmiddel, Remifemin, Klimadynon, Menofem.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

Bevindingen

Gevareninventarisatie en werkzaamheid

- In Nederland wordt zilverkaars al tientallen jaren gebruikt in voedingssupplementen. De meldingen over zilverkaarsproducten die het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb heeft ontvangen tussen 1999 en begin 2019 hadden betrekking op zilverkaarsproducten met een dagelijkse dosering van 42-80 mg zilverkaars en die gedurende een periode van vier maanden tot drie jaar werden ingenomen. De klachten verminderden of stopten na het stoppen van inname van het supplement.
- Extracten van zilverkaars bevatten vele stoffen met als belangrijkste groepen triterpeenglycosiden, fenolen en flavonoïden; dit zijn biologisch en farmacologisch actieve stoffen. De preparaten zijn vooral bedoeld voor vrouwelijke volwassenen ter verlichting van menstruatieklachten en klachten rondom de overgang zoals opvliegers en hevig transpireren.
- Nadelige effecten van zilverkaars bij de mens zijn relatief zeldzaam en betreffen meestal milde en omkeerbare effecten op de lever en het zenuwstelsel. Bijwerkingen van het gebruik van zilverkaars zijn: duizeligheid, misselijkheid, hoofdpijn, overgeven, vertraagde hartslag (bradycardie), zweten, visuele stoornissen, huidreacties (netelroos, jeuk, huiduitslag) en maagdarmlachten (dyspepsie en diarree).

Gevarenkarakterisatie

- European Medicines Agency (EMA) beschrijft in de European Union herbal monograph on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma, een inname van respectievelijk 5,6, 6,5 en 5,0 mg van droge extracten van ethanol 58% v/v, ethanol 60% v/v en isopropanol 40% v/v (overeenkomend met 28-59 mg kruid) gedurende maximaal zes maanden ter verlichting van menopauzale klachten. De preparaten zijn bedoeld voor vrouwelijke volwassenen en voor gebruik van niet langer dan zes maanden zonder medisch advies. Als de symptomen aanhouden of verergeren, dient een dokter of apotheker te worden geraadpleegd (HMPC, 2018a). De Duitse Commissie E gaf een aanbevolen maximale dagelijkse dosering van te gebruiken extracten aan van 40 mg van de zilverkaarswortel(stok) met een maximale gebruiksduur van zes maanden (zonder medisch advies). Gebruik wordt niet aanbevolen tijdens zwangerschap of lactatie.
- Een beperkt aantal onderzoeken meldde een (lichte) afname van opvliegers. Er is echter onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van zilverkaars ter verlichting van de frequentie en ernst van opvliegers en scores van menopauzale symptomen. Het bewijs voor de werkzaamheid van zilverkaars is niet eenduidig. Dit kan deels worden verklaard door verschillen in de geteste extracten en de opzet van de onderzoeken. Onderzoeken zijn uitgevoerd bij peri- en postmenopauzale vrouwen, met monopreparaten van zilverkaars in concentraties van 6,5 mg tot 160 mg zilverkaarsextract per dag. Langetermijneffecten (langer dan een jaar) van de werkzaamheid van zilverkaars zijn niet onderzocht.
- Er zijn weinig gegevens over mogelijke effecten van zilverkaars bij zwangere vrouwen en geen onderzoeken naar effecten bij lacterende vrouwen of kinderen.
- Bij vrouwen met (een geschiedenis van) borstkanker werd geen bewijs gevonden voor een toegenomen of afgenomen risico van borstkanker.

- Beer en Neff (Beer & Neff, 2013) concludeerden dat zilverkaars geen oestrogene effecten heeft.
- In klinische onderzoeken met zilverkaars zijn geen ernstige effecten waargenomen. Er konden geen effecten op leverdoorbloeding of leverfunctietesten bij onderzoeken met gestandaardiseerde monopreparaten worden aangetoond.
- Een oorzakelijk verband tussen het optreden van ernstige effecten in beschreven gevallen en de inname van zilverkaars kon niet (eenduidig) worden aangetoond.
- Proefdieronderzoek met hoge doseringen liet effecten van zilverkaars op de thymus en lever zien. Beenmerg was ook een doelorgaan van zilverkaars-geïnduceerde toxiciteit; dit verhoogt de kans op schadelijke effecten na langere perioden van blootstelling.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

Blootstellingsschatting

- Ongeveer 50% van de Nederlanders gebruikt voedingssupplementen. Een deel hiervan (17% van de vrouwen, 13% van de kinderen en 10% van de mannen) gebruikt supplementen met plantextracten (Jeurissen et al., 2018). Onbekend is hoeveel supplementen met zilverkaars worden gebruikt.
- Extracten van zilverkaars die zijn gestandaardiseerd op triterpeenglycosiden, bevatten 28-56 mg zilverkaars (HMPC, 2018a). De meeste (onderzochte) preparaten bevatten 40 mg zilverkaars/dag. Via internet zijn tabletten of capsules met 20 tot 2500 mg zilverkaarsextract te koop.
- De meldingen bij Lareb hadden betrekking op zilverkaarsproducten met een dagelijkse dosering van 42-80 mg zilverkaars en die gedurende een periode van vier maanden tot drie jaar werden ingenomen.

Risicokarakterisatie

- De wereldwijd gemelde gevallen van ernstige levertoxiciteit kunnen niet in causaal verband worden gebracht met de inname van zilverkaars en zijn beperkt in aantal, gezien het aantal mensen dat zilverkaarsproducten gebruikt. De toxiciteit die aan zilverkaars wordt toegeschreven zou kunnen zijn veroorzaakt door de aanwezigheid van alkaloiden, interacties tussen kruiden, interacties tussen kruid en geneesmiddel en/of de vorming van immunogene complexen die leiden tot auto-immuunhepatitis. Idiosyncrasie (individuele overgevoeligheid) zou mogelijk (ook) een rol kunnen spelen. Mogelijk speelden verkeerd geëtiketteerde kruiden een rol of was er sprake van per ongeluk of expres verwisseling of vermenging met andere (toxische) *Actaea*-soorten.
- Op basis van NTP-proefdieronderzoek van 90 dagen met muizen en hematologische effecten (LOAEL = 62,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag) kan een Margin of Exposure (MOE) worden geschat voor de mens bij inname van 40 mg zilverkaarsextract per dag (voor een volwassen persoon van 70 kg is dit 0,57 mg/kg lichaamsgewicht per dag) die 110 is. Deze marge is voldoende om de verschillen tussen proefdier en mens en tussen mensen onderling op te vangen. Voor de toename in levergewicht werd bij muizen en ratten een NOAEL van 250 mg/kg lichaamsgewicht per dag gevonden. Dit levert voor leverschade bij een inname van 40 mg zilverkaars per dag een MOE van 439. Ook de NOAEL van 300 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor morfologische leververanderingen bij ratten, resulterend in een MOE van 526 ondersteunt de conclusie dat bij een maximale inname van 40 mg/dag geen leverschade wordt geïnduceerd. Op basis van de MOE-berekeningen is het aannemelijk dat bij een maximale inname van 40 mg zilverkaarsextract per dag er geen verhoogd risico is voor de gezondheid.
- Tot de hoogrisicogroepen voor mogelijke effecten van zilverkaars behoren patiënten met (een geschiedenis van) leveraandoeningen, patiënten die een behandeling ondergaan of hebben ondergaan voor borstkanker of andere

- hormoonafhankelijke tumoren en mensen die overgevoelig zijn voor de actieve bestanddelen van zilverkaars.
- De veiligheid (en werkzaamheid) van niet-gestandaardiseerde zilverkaarsextracten kan niet worden beoordeeld omdat de samenstelling niet bekend is. De samenstelling kan variëren door het gebruik van verschillende extractiemiddelen met een verschillende extractie-efficiëntie

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

Antwoord op de vraag om een risicobeoordeling voor zilverkaarsproducten uit te voeren

Er zijn onvoldoende kwantitatieve gegevens om een volledige risicobeoordeling uit te voeren en een nauwkeurige maximale dosering te bepalen die als veilig bestempeld kan worden.

De gepubliceerde onderzoeken naar de veiligheid van zilverkaars bij de mens geven aan dat een dosis van 40 mg zilverkaars per dag (0,57 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor een volwassene van 70 kg) gedurende zes maanden niet leidt tot een verhoogd gezondheidsrisico. De dosis van 40 mg/dag kan worden onderbouwd met proefdiergegevens en de analyse van de Lareb-gegevens. Klachten werden gemeld van zilverkaarsproducten met een dagelijkse dosering van 42-80 mg zilverkaars per dag, die gedurende een periode van vier maanden tot drie jaar werden ingenomen.

BuRO concludeert op basis van resultaten van onderzoek bij de mens en informatie die kan worden afgeleid uit proefdieronderzoek, dat doseringen van zilverkaarsextracten tot 40 mg/dag over het algemeen als veilig kunnen worden beschouwd. Vanwege het ontbreken van informatie over het veilige gebruik van zilverkaars tijdens zwangerschap, lactatie of door kinderen, is de veilige dosering van 40 mg/dag niet van toepassing op zwangere of lacterende vrouwen en kinderen, patiënten met (een geschiedenis van) leveraandoeningen, patiënten die een behandeling ondergaan of hebben ondergaan voor borstkanker of andere hormoonafhankelijke tumoren en mensen die overgevoelig zijn voor de actieve bestanddelen van zilverkaars. Voor deze risicogroepen moet uit voorzorg de dosering op 0 mg/dag worden gezet. Tevens zouden deze risicogroepen gewaarschuwd moeten worden voor de risico's die samen kunnen hangen met zilverkaarsgebruik.

Daarnaast concludeert BuRO dat de veiligheid (en werkzaamheid) van niet-gestandaardiseerde zilverkaarsextracten moeilijk kan worden beoordeeld omdat de samenstelling niet (volledig) bekend is. Wanneer het productieproces niet gestandaardiseerd is, leidt dit tot een onbekende samenstelling van het extract en mogelijk tot een blootstelling die hoger is dan 40 mg/dag. Een dergelijk extract kan ook andere toxische stoffen bevatten die zelfstandig, of in interactie met andere stoffen, schadelijke effecten kunnen veroorzaken.

Advies

Aan de inspecteur-generaal van de NVWA

- Geef brede bekendheid aan deze risicobeoordeling en breng deze actief onder de aandacht van fabrikanten en distributeurs van preparaten met zilverkaars om de kans op overdosering te beperken.
- Wijs fabrikanten en distributeurs van preparaten met zilverkaars erop dat zij waarschuwen dat producten niet geschikt zijn voor gebruik door zwangere en lacterende vrouwen, kinderen, patiënten met (een geschiedenis van) leveraandoeningen, patiënten die een behandeling ondergaan of hebben ondergaan voor borstkanker of andere hormoonafhankelijke tumoren en mensen die overgevoelig zijn voor de actieve bestanddelen van zilverkaars.

Aan de Minister voor Medische Zorg en Sport

- Stel eisen aan de grondstoffen en ingrediënten die worden gebruikt voor kruidenpreparaten met zilverkaars;
- Stel eisen aan het productieproces van zilverkaarsextracten, zoals het standaardiseren van extracten of produceren van extracten volgens in monografieën vastgelegde extractiemethoden;
- Laat zilverkaarsproducten etiketteren en voorzien van waarschuwingen voor overdosering bij gebruik, met name door hoog risicogroepen.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum

17 juni 2020

Onze referentie

TRCVWA/2020/2731

Hoogachtend,

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek
Prof. Dr. Antoon Opperhuizen

ONDERBOUWING

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Aanleiding voor de risicobeoordeling

De Afdeling voor Toxicologie en Risicobeoordeling van het Voedingsinstituut van de Technische Universiteit in Denemarken was in 2009 van oordeel dat inname van de wortel van de *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. gezondheidsbezwaren met zich brengt. De onderzoekers concludeerden dit op grond van de aanwezigheid van uit toxicologisch oogpunt zorgwekkende en niet kwantitatief bepaalde stoffen, zoals de (toxische) quinolizidine-alkaloïden cytisine en methylcytisine. Bovendien baseerden zij zich op signalen over een toxisch effect op de lever bij sommige mensen, alsmede het zorgwekkend gebruik van de plant bij delen van de bevolking, te weten zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven en kinderen. Er waren geen gegevens beschikbaar die het mogelijk maakten om een dosis te bepalen waaronder het gebruik van de wortel van de *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. in voedingssupplementen geen gezondheidsbezwaren zouden oproepen (Pilegaard, 2009).

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

De conclusies van het Deense rapport waren aanleiding voor BuRO om RIVM te vragen een risicobeoordeling uit te voeren. RIVM concludeerde in 2013 dat de bestanddelen van de extracten die worden gebruikt in voedingssupplementen niet bekend zijn en er geen goed onderzoek beschikbaar is naar de toxicologische effecten van zilverkaars. RIVM kon op basis van de beperkte toxicologische informatie geen dosering afleiden waaronder het gebruik van zilverkaars veilig was. In onderzoeken bij de mens naar de werkzaamheid van zilverkaars werden weinig bijwerkingen vermeld en de genoemde bijwerkingen waren niet ernstig. RIVM concludeerde hieruit en gezien het feit dat producten met zilverkaars wereldwijd al lange tijd en in grote hoeveelheid worden verkocht, dat zilverkaars in de meeste gevallen veilig kan worden gebruikt. RIVM noemde drie punten van zorg met betrekking tot het gebruik van zilverkaars:

1. Er zijn aanwijzingen dat zilverkaars in zeldzame gevallen leverschade kan veroorzaken. Echter op basis van de beschikbare informatie kan niet met zekerheid worden geconcludeerd dat zilverkaars levertoxiciteit kan veroorzaken.
2. Een onderzoek met muizen wijst erop dat zilverkaars de kans op uitzaaiingen bij (hormoon-gerelateerde) kanker vergroot. Er is niet voldoende onderzoek naar de mogelijke carcinogeniteit van zilverkaars gedaan om het risico op tumorpromotie uit te sluiten.
3. Zilverkaars heeft waarschijnlijk een oestrogene werking maar de gegevens zijn niet eenduidig.

De Duitse Commissie E Monograph on *Cimicifugae racemosae* rhizoma (2 maart 1989 en herzien op 14 december 1994) gaf een aanbevolen maximale dagelijkse dosering van te gebruikte extracten aan van 40 mg van de wortel(stok)² met een maximale gebruiksduur van zes maanden (zonder medisch advies). Alcoholische extracten (40-60% v/v) van zilverkaars zijn goedgekeurd door de Duitse Commissie E voor gebruik bij premenstruele klachten, dysmenorroe (menstruatiepijn) en menopauzale neurovegetatieve klachten (Duitse Commissie E, 1989/1994).

EMA concludeerde dat gezien het grote aantal dagelijks ingenomen doses *Cimicifuga racemosa*-preparaten wereldwijd en het kleine aantal gevallen van gerapporteerde nadelige effecten, het gebruik van *Cimicifuga racemosa* als veilig kan worden beschouwd bij adequate etikettering (HMPC, 2010a).

² Omschreven door Commissie E als "extracts with alcohol 40-80 percent (v/v) corresponding to 40 mg of drug".

De conclusies van het RIVM in 2013 waren voor BuRO aanleiding nader te onderzoeken hoe relevant zilverkaarsgebruik is voor de Nederlandse situatie. Bovendien publiceerden in april 2019 medisch specialisten in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde een artikel waarin het geval werd besproken van een vrouw met acuut leverfalen na gebruik van een voedingssupplement dat zilverkaars bevatte. Een levertransplantatie was nodig (Peters et al., 2019). Ook in 2009 was al eens een vergelijkbaar geval beschreven (van de Meerendonk et al., 2009).

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

Het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb heeft vanaf 1 januari 2014 tot begin 2019 zeven meldingen ontvangen over kruidenpreparaten die zilverkaars bevatten. Sinds 1999 zijn er in totaal twintig meldingen geregistreerd. Het betreft meldingen van vrouwen in de leeftijd van 35-57 jaar³. De klachten varieerden van pijn in borst of buik tot bloedingen en leveraandoeningen, waaronder leverfalen. De klachten verminderden of stopten na het stoppen met inname van het supplement. De meldingen hadden betrekking op producten die 42-80 mg zilverkaars per dag bevatten en die gedurende een periode van vier maanden tot drie jaar werden ingenomen. In een aantal gevallen was er ook sprake van een gelijktijdige inname van andere preparaten, zoals vitamine B6.

Zilverkaars

Cimicifuga racemosa (L) Nutt., rhizoma, ook bekend onder de namen *Actaea racemosa* L., (tros)zilverkaars, vrouwenwortel en in het Engels 'black cohosh' behoort tot de familie van de ranonkelachtigen (*Ranunculaceae*). Zilverkaars komt onder andere voor in Noord-Amerika en werd al door de Indianen toegepast voor allerlei kwaaltjes en ziekten, zoals nierziekten, malaria, reuma, neurologische aandoeningen, dreigende miskraam en om weeën en lactatie op te wekken of te verzachten (NIH (National Institutes of Health), 2008). Veel soorten van de ranonkelfamilie worden toegepast in de Chinese Traditional Medicine (TCM). Deze kruiden worden in onder andere in China, Korea, Hong Kong, Macau en Taiwan legaal toegepast in ziekenhuizen, eventueel in combinatie met (Westerse) medicijnen (Hao et al., 2015; Guo et al., 2017). Het geslacht *Cimicifuga* dat wordt gebruikt in TCM omvat de gedroogde rizoom van *Ranunculaceae Cimicifuga dahurica* (Turcz.) Maxim., *Cimicifuga foetida* L. en *Cimicifuga heracleifolia* Kom. *Cimicifuga* bestaat uit ongeveer 28 soorten waarvan er ongeveer negen voorkomen in China (Guo et al., 2017).

Extracten van de wortel en wortelstok (rizoom) van zilverkaars worden in de Westerse wereld vooral gebruikt voor de behandeling van menstratieklachten en neurovegetatieve menopauzale klachten zoals opvliegers, hartkloppingen, nervositeit, slaapstoornissen, oorsuizen en hevig transpireren. Bijna de helft van de vroedvrouwen (45%) in de VS gebruiken 'black cohosh' (zwarte zilverkaars) voor het opwekken van weeën (Dugoua et al., 2006). De wortel en wortelstok van zilverkaars worden verkocht als hele, gehakte, gesneden en gezeefde, droge poeders en vloeibare en droge extracten. In Nederland en Europa zijn extracten op de markt.

In onder andere de VS, Canada, Europa en Australië is zilverkaars verkrijgbaar als voedingssupplement of fytotherapeutisch product. In 2010 waren meer dan 62 medicinale producten goedgekeurd of geregistreerd in Europa (HMPC, 2010a). In de Geneesmiddelenbank van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) in Nederland zijn zestien registraties van (homeopathische) geneesmiddelen die *Cimicifuga racemosa* bevatten. De handelsvergunningen zijn afgegeven in de periode 1998-2010. In andere Europese landen zijn kruidengeneesmiddelen met zilverkaars op de markt als capsules, tabletten en

³ Waarschijnlijk veelal 80 mg/dag gebruikt.

vloeistof. In Duitsland is sinds 1956 Remifemin® (Schaper & Brummer GmbH & Co. KG, Salzgitter, Duitsland) op de markt, een isopropanolextract van zilverkaars, gestandaardiseerd op triterpeenglycosiden. Menopret® (Klimadynon®) is een voorbeeld van een ethanolextract van zilverkaars⁴. Via internet zijn tabletten of capsules met 20 tot 2500 mg zilverkaarsextract te koop. In VK waren in 2006 27 producten die zwarte zilverkaars bevatten, legaal op de markt. Op één na, waren dit allemaal producten die daarnaast andere kruiden bevatten.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

Het Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) van het Europese geneesmiddelenagentschap (European Medicines Agency, EMA) verzamelt en beoordeelt wetenschappelijke gegevens over veiligheid en werkzaamheid van kruiden en kruidenpreparaten. Hiermee wordt bijgedragen aan de harmonisatie van de Europese markt want nationale competente autoriteiten kunnen een unieke database raadplegen wanneer ze een kruidensubstantie willen toelaten op de markt. De wetenschappelijke opinies van HMPC gaan over een kruidensubstantie en de preparaten bedoeld voor medisch gebruik. HMPC geeft aan dat er drie verschillende extracten van de wortelstok van zilverkaars gebruikt worden als basis voor kruidengeneesmiddelen die in Europa op de markt zijn, namelijk droogextracten op basis van ethanol 58% v/v, ethanol 60% v/v en isopropanol 40% v/v. Deze extracten bevatten drie groepen stoffen: 40 tot 70 mg triterpeenglycosiden per gram kruid, fenolen en flavonoïden (HMPC, 2010a). In de European Union herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma, van 2018 heeft HPMC onder 'well-established use'⁵ opgenomen (HMPC, 2018a) voor medicinale kruidenproducten ter verlichting van menopauzale klachten zoals opvliegers en overmatig transpireren:

- a) Droog extract (DER⁶ 5-10:1), extractievloeistof ethanol 58% (v/v); dosering: 5,6 mg/dag
- b) Droog extract (DER 4,5-8,5:1), extractievloeistof ethanol 60% (v/v); dosering: 6,5 mg/dag
- c) Droog extract (DER 6-11:1), extractievloeistof propan-2-ol 40% (v/v); dosering: 5,0 mg/dag

De preparaten zijn bedoeld voor vrouwelijke volwassenen en voor gebruik van niet langer dan zes maanden zonder medisch advies. Als de symptomen aanhouden of verergeren, raadpleeg een dokter of apotheker (HMPC, 2018a;2018b).

Wetgeving

Geneesmiddelen en kruidengeneesmiddelen

Kruidengeneesmiddelen, ook wel fytotherapeutica genoemd, zijn geneesmiddelen die als actieve bestanddelen uitsluitend planten, delen van planten of plantenmaterialen of combinaties daarvan bevatten, in ruwe of bewerkte staat. Een geneesmiddel, en dus ook een kruidengeneesmiddel, kan als geneesmiddel worden beschouwd wanneer dit product stoffen bevat in hoeveelheden die noemenswaardige farmacologische therapeutische activiteit hebben. Kruidengeneesmiddelen zijn, evenals alle andere geneesmiddelen, registratieplichtig. Dat wil zeggen dat ze in Nederland alleen verhandeld mogen

⁴ De extractiemethode van Remifemin is gewijzigd over tijd van hydroethanol- (60% ethanol v/v) naar isopropylalcohol (40% v/v)-extractie. De doseringsvorm is gewijzigd van vloeibaar naar tabletten. CR BNO 1055 is een ethanolextract (58% v/v) dat wordt verkocht als Klimadynon en Menofem (Bionorica AG, Neumarkt, Duitsland) (Low Dog, 2005).

⁵ De categorie well-established use is bedoeld voor marktautorisatie. Voor zilverkaars: aangetoond met voldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

⁶ DER = dry extract ratio. Dit geeft aan hoeveel van het kruid werd gebruikt voor het verkrijgen van een hoeveelheid extract.

worden na toetsing en registratie door het CBG⁷. De wettelijke toetsingscriteria zijn kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid. Wanneer een product voldoet aan de definitie van geneesmiddel geldt de Geneesmiddelenwet (Richtlijn 2001/83/EG). De kruidengeneesmiddelenrichtlijn (Richtlijn 2004/24/EG) werd op 1 mei 2011 van kracht.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

Als een (kruiden)geneesmiddel door het CBG positief is beoordeeld, krijgt de producent een handelsvergunning. Het geneesmiddel wordt dan ingeschreven in het Register van Geneesmiddelen en krijgt een registratienummer. De decentrale en wederzijdse erkenningsprocedure voor een Europese handelsvergunning kan alleen worden doorlopen als er een communautaire kruidenmonografie is opgesteld of het kruidengeneesmiddel bestaat uit kruidensubstanties, kruidenpreparaten of combinaties daarvan, die vermeld zijn in de lijst die door het Comité voor kruidengeneesmiddelen (HMPC) van EMA is opgesteld. CBG heeft ook zitting in het Kruidencomité (HMPC) van EMA. Naast een indicatieomschrijving moet er op zowel het etiket als in de bijsluiter de volgende waarschuwing worden vermeld: "Raadpleeg uw arts indien de symptomen tijdens het gebruik van dit geneesmiddel aanhouden of als zich niet in de bijsluiter vermelde negatieve bijwerkingen voordoen". Verder zijn alle eisen aan etiket en patiëntenbijsluiter van geneesmiddelen ook van toepassing op traditionele kruidengeneesmiddelen.

Momenteel zijn in Nederland 16 producten geregistreerd in de CBG-databank met *Cimicifuga racemosa*⁸. Dit zijn allen homeopathische geneesmiddelen⁹. Een homeopathisch geneesmiddel is bereid volgens een homeopathisch fabricageprocédé, dat beschreven staat in de Europese Farmacopee, of in een officiële door de lidstaten gebruikte homeopathische farmacopee. Voor deze groep geneesmiddelen staan specifieke eisen voor kwaliteit en veiligheid in de Geneesmiddelenwet. CBG besluit of een homeopathisch product veilig is en voldoet aan de geldende kwaliteitseisen voor de bereiding van een geneesmiddel. De beoordeling van de werkzaamheid van homeopathische producten wijkt af van die van niet-homeopathische, reguliere geneesmiddelen en is gebaseerd op andere dan wetenschappelijke criteria.

Traditionele kruidengeneesmiddelen

Wat betreft werkzaamheid, wordt een uitzondering gemaakt voor kruidengeneesmiddelen met een lange traditie in de Europese Unie. Voor deze zogenaamde traditionele kruidengeneesmiddelen hoeft de werkzaamheid niet klinisch te worden getoetst maar wordt die gebaseerd op langdurig gebruik en ervaring. Het traditionele gebruik, namelijk dat het product of een overeenkomstig product tenminste dertig jaar in de medische praktijk is gebruikt, waaronder vijftien jaar in de Europese Unie, moet wel worden aangetoond.

De Beschikking van de Commissie van 21 november 2008 tot vaststelling van een lijst van kruidensubstanties, kruidenpreparaten en combinaties daarvan voor gebruik in traditionele kruidengeneesmiddelen (2008/911/EG) heeft geresulteerd in een lijst waarop nu staan: goudsbloem, rood zonnehoedkruid, *Eleutherococcus*-wortel (Russische ginsengwortel), bittere venkelvrucht, zoete venkelvrucht, *Hamamelis virginiana* L., theeboomolie, pepermuntolie, anijsvrucht, ijzerkruid, etherische olie van *Thymus vulgaris* L., *Thymus zygis* Loefl. ex L. of een mengsel van beide soorten, valeriaanwortel en wijnstokblad.

⁷ <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/hv-traditioneel-kruidengeneesmiddel>

⁸ <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/0>; 4 februari 2020.

⁹ Homeopathische geneesmiddelen worden bereid door middel van een proces dat potentiëren wordt genoemd. Dat is een bereidingswijze waarbij de oorspronkelijke stof wordt verdund terwijl de oplossing ondertussen wordt geschud.

Kruidenpreparaten

Wanneer kruidenproducten niet onder de definitie van een geneesmiddel vallen, vallen ze in Nederland onder de Warenwet. Ze kunnen bijvoorbeeld als voedingssupplement in de handel worden gebracht; ze moeten dan voldoen aan Richtlijn 2002/46/EG inzake voedingssupplementen, Verordening (EG) nr. 1924/2006 inzake voedings- en gezondheidsclaims voor levensmiddelen en het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

Zilverkaars

Zilverkaarswortel is goedgekeurd door de Duitse Commissie E¹⁰ als niet receptplichtig medicijn bij premenstruele klachten, dysmenorroe (menstruatiepijn) en neurovegetatieve klachten die geassocieerd zijn aan de menopauze. De Duitse Commissie E adviseert een maximale behandelingsduur van zes maanden met 40-200 mg/dag gedroogde wortelstok en wortel¹¹. Gebruik wordt niet aanbevolen tijdens zwangerschap of lactatie (Duitse Commissie E, 1989/1994). De maximale gebruiksperiode van zes maanden is niet gebaseerd op zorg over de langetermijnveiligheid maar gebaseerd op de termijn dat een vrouw terug zou moeten gaan naar een arts.

In België worden voedingssupplementen die planten bevatten, gereguleerd door het koninklijk besluit van 29 augustus 1997 betreffende de fabricage van en de handel in voedingsmiddelen die uit planten of uit plantenbereidingen zijn samengesteld of deze bevatten. Een advies van het Wetenschappelijk Comité van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen (FAVV) heeft geleid tot wijziging van het koninklijk besluit van 29 augustus 1997. Het besluit van 19 maart 2012 omvat onder meer een notificatieprocedure voor het in de handel brengen van voedingssupplementen en eisen voor de etikettering en reclame (Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 29 augustus 1997 betreffende de fabricage van en de handel in voedingsmiddelen die uit planten of uit plantenbereidingen samengesteld zijn of deze bevatten, Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de voedselketen en leefmilieu, 19 maart 2012). Voor zilverkaars *Cimicifuga racemosa* is een maximumgehalte vastgesteld van 3,0 mg triterpeenglycosiden (berekend als 27-deoxyacteïne) per dagelijks ingenomen portie (FAVV, 2009).

In Denemarken wordt zilverkaars al sinds 1995 op de 'Drogelisten' aangemerkt als 'niet acceptabel' en wordt als niet geschikt voor consumptie beschouwd (Kirsten Pilegaard, DTU Food, Afdeling toxicologie en risicobeoordeling, 28 september 2009, DTU 09/04578).

In Frankrijk is zilverkaars als traditioneel medicijn op de markt.

In Zwitserland is het geclassificeerd door de Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) als 'Lijst D medicinale producten', waarvan de verkoop is gelimiteerd tot apotheken en drogisterijen, zonder recept.

¹⁰ In 1978 werd door de toenmalige Duitse overheid een commissie opgericht binnen het Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte die de veiligheid en werkzaamheid van plantaardige preparaten, die toen in Duitsland verkrijgbaar waren, moest toetsen: de Commissie E (E-Kommission). De resultaten werden gepubliceerd als monografieën van de E-Kommission en later vertaald in het Engels. De monografieën zijn gepubliceerd tussen 1984 en 1994 en zijn sindsdien niet geactualiseerd maar worden nog steeds als geldig beschouwd. Zie: <https://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Kommission-E-Monographien>.

¹¹ Drink: 240 ml kokend water op 40-200 mg zilverkaars, 10-15 minuten laten trekken. Vloeibaar extract: 0,3-1,0 ml of 0,3-2,0 ml of 5-30 druppels (1:1 g/ml, 90% alcohol). Tinctuur: 0,4-2,0 ml/dag of 2-4 ml of 40 druppels twee maal daags (1:10 g/ml 40-60% alcohol). Gestandaardiseerd droog extract: 40%-60% ethanol- of isopropylalcohol extracten van de wortelstok met monitoring van de actieve bestanddelen (triterpeenglycosiden) overeenkomend met 40 mg zilverkaars per dag.

In Tsjechië is 20 mg gedroogde *Cimicifuga racemosa*-wortel toegestaan in supplementen (Annex 3 van Besluit č.225 / 2008 Coll.). The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) in het VK geeft 'Traditional Herbal Registration certificates' uit. Zilverkaars is sinds 1972 geregistreerd als traditioneel kruidengeneesmiddel (zie (MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), 2011)). In juli 2006 adviseerde MHRA een waarschuwing op etiketten van zilverkaarsproducten op te nemen (MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), 2006b) over mogelijke risico's. Aangenomen wordt dat zilverkaars als supplement beschikbaar is in bijna alle Europese landen.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

Gevareninventarisatie en werkzaamheid

Bestanddelen

Zilverkaarswortel(stok)¹² bevat 15-20% hars en triterpeenglycosiden, zoals acteïne (Cicek et al., 2011), cimicifugosiden, cimigoside, 27-deoxyacteïne¹³, deoxyacetylactol, racemoside en cimircamosiden A-H. Verder zijn er geanalyseerd: alkaloiden, zoals cytosine en N-methylcytosine, organische zuren (waaronder (iso)ferulazuur, salicylzuur, cimicifuginezuren A, B en D-F, (Godecke et al., 2009)) en andere bestanddelen zoals tanninen, cafeïnezuur, resine, fytoosterolen, polyfenolen, flavonoiden, fenylpropanoïden, stikstofhoudende verbindingen (zoals N ω -methylserotonine, (Powell et al., 2008)), 4 α -methylsteroïde, vetzuren, zetmeel en suikers (American Botanical Council, 2003; Borrelli & Ernst, 2008a; HMPC, 2010a; Sigma Life Science, 2014; Guo et al., 2017). Het quinolizidine-alkaloïde cytosine is bekend als een toxisch bestanddeel van de gewone goudenregen (*Laburnum anagyroides* Medik.). De twee belangrijkste chemische bestanddelen van zilverkaars zijn triterpeenglycosiden (tenminste 43 tot nu toe geïdentificeerd) en polyfenolische derivaten (Foster, 2013). Dit zijn in principe biologisch en farmacologisch actieve stoffen (Foster, 1999; Nuntanakorn et al., 2006). Het totaal aan triterpeenglycosiden is ongeveer 40 tot 70 mg per gram plantsubstantie en extracten kunnen worden gestandaardiseerd op de hoeveelheid 27-deoxyacteïne (HMPC, 2010a). Onderzoek van zeven *Cimicifuga* spp.-planten heeft geleid tot de identificatie van meer dan 457 stoffen (Guo et al., 2017). Voor de producten op de markt in de EMA-lidstaten werd een gebruik geadviseerd van 40 mg tot 0,9 g wortel per dag, overeenkomend met 2-40 mg extract per dag (HMPC, 2010a). In 2018 is dit bijgesteld naar doseringen van 5,0-6,5 mg van preparaten van droge extracten (overeenkomend met 28-56 mg kruid per dag (HMPC, 2018a).

Zwangerschap en lactatie

Dugoua et al. (2006) evalueerden de veiligheid en doeltreffendheid van zilverkaars tijdens zwangerschap en lactatie omdat zilverkaars regelmatig door verloskundigen wordt gebruikt als stimulerend middel voor de baarmoeder en het opwekken van weeën. De volgende effecten werden geconstateerd met betrekking tot het gebruik van zilverkaars tijdens de zwangerschap: weeëninducerende effecten, hormonale effecten, menstruatieopwekkende/-bespoedigende eigenschappen en anovulaire effecten (Dugoua et al., 2006). De onderzoekers concludeerden dat zilverkaars met voorzichtigheid moet worden gebruikt tijdens lactatie en zwangerschap, zeker tijdens het eerste trimester vanwege de weeëninducerende effecten (Dugoua et al., 2006).

¹² Het verschil tussen (gebruik van) wortel en wortelstok is niet altijd duidelijk. De Duitse Commissie E gaat uit van preparaten van zilverkaars die bestaan uit de verse of gedroogde wortelstok met wortels van *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., Fam. Ranunculaceae, in een effectieve dosis (Duitse Commissie E, 1989/1994).

¹³ 23-epi-26-deoxyacteïne

Een (eerste) geval van ernstige hyponatremia in relatie tot het gebruik van zilverkaars tijdens een langdurige bevalling van een 39-jarige vrouw werd in 2016 beschreven. Tijdens de weeën had de patiënte verschillende doses zilverkaars ingenomen (Blitz et al., 2016).

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

Borstkanker

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd experiment met vrouwen die borstkanker hadden gehad, kregen 69 vrouwen 40 mg zilverkaars per dag of placebo gedurende twee maanden en het effect op opvliegers, overmatig transpireren, hartkloppingen, hoofdpijn, slecht slapen, depressie en irritatie werd bepaald (Lehmann-Willenbrock & Riedel, 1988). Beide groepen bevatten evenveel vrouwen die tamoxifen (een antioestrogene behandeling voor borstkanker) gebruikten. De frequentie en intensiteit van de opvliegers nam in beide groepen af; overmatig transpireren nam statistisch significant af in de behandelingsgroep vergeleken met de placebogroep. Andere symptomen verbeterden op dezelfde wijze in beide groepen en er was geen verschil in scores met betrekking tot gezondheid en welbevinden (Lehmann-Willenbrock & Riedel, 1988).

Walji et al. reviewden het gebruik van *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. bij patiënten met een hormoongevoelige kanker (borst- en prostaatkanker) vanwege de mogelijke fytoestrogene eigenschappen van zilverkaars. De onderzoekers concludeerden dat de doelmatigheid van zilverkaars voor de behandeling van opvliegers bij vrouwen met borstkanker niet eenduidig kon worden bewezen. Ook was er geen eenduidig bewijs voor kankerpreventie of levertoxiciteit. Zilverkaars leek geen fytoestrogene activiteit te hebben (Walji et al., 2007).

In een fase III-cross-overonderzoek naar de behandeling van opvliegers, kregen 132 vrouwen 20 mg/dag *Cimicifuga racemosa* gedurende vier weken. De vrouwen hadden ofwel borstkanker gehad of hadden een verhoogd risico op borstkanker of wilden geen oestrogenen slikken vanwege een verhoogd risico op borstkanker. De patiënten in de zilverkaarsgroep meldden een gemiddelde afname van opvliegers van 20%, vergeleken met 27% in de placebogroep en een iets lagere frequentie (beiden niet statistisch significant) (Pockaj et al., 2006).

Borrelli en Ernst (Borrelli & Ernst, 2008a) concludeerden dat het bewijs van langetermijngecontroleerde onderzoeken onvoldoende is om zilverkaars te classificeren als een stof die kanker(ontwikkeling) kan voorkomen en er weinig reden leek te zijn om patiënten met oestrogeen gerelateerde tumoren het gebruik van zilverkaars te ontraden. Ze baseerden dit op gepubliceerd retrospectief cohortonderzoek van 18.861 patiënten met borstkanker. 1102 vrouwen kregen een zilverkaarsbehandeling en de inname van zilverkaars (de gemiddelde duur van de zilverkaarsbehandeling was anderhalf jaar) was gerelateerd aan een verlengde ziektevrije overlevingsperiode. De kruidenbehandeling leidde ook tot een verlenging van het terugkeerpatroon (Henneicke-von Zepelin et al., 2007). Ook in een retrospectief case-controle-onderzoek werd gevonden dat het gebruik van zilverkaars een significant beschermend effect had op de ontwikkeling van borstkanker (Rebbeck et al., 2007).

Fritz et al. (2014) voerden een systematische review uit van zilverkaarsgebruik bij vrouwen met borstkanker en vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker. Geïnccludeerd werden publicaties tot respectievelijk juli en oktober 2012. Ze vonden 26 publicaties. Het betrof veertien gerandomiseerde, gecontroleerde experimenten, zeven ongecontroleerde onderzoeken en vijf observationele onderzoeken. Het bewijs voor effect op opvliegers was verdeeld: enig voordeel van inname van zilverkaars werd gezien wanneer werd vergeleken met basislijn maar niet wanneer werd vergeleken met placebo. Twee observationele onderzoeken vonden geen relatie tussen de inname van zilverkaars en het risico

van borstkanker. Twee onderzoeken meldden significante reductie in het risico van primaire borstkanker van postmenopauzale vrouwen en risico van herhaling. Zeventien onderzoeken lieten geen invloed zien op hormoonconcentraties of proliferatie in oestrogeengevoelige weefsels. Geconcludeerd werd dat er geen bewijs bestond voor een verband tussen zilverkaarsinname en een toegenomen risico van borstkanker of een reductie van opvliegers in borstkankerpatiënten (Fritz et al., 2014).

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

Overgangsklachten

In tabel 1 zijn de onderzoeken bij vrouwen naar de effecten van zilverkaarsextracten op overgangsklachten samengevat. Deze onderzoeken worden na de tabel verder beschreven.

Tabel 1. Onderzoeken bij vrouwen naar de effecten van zilverkaarsextracten op overgangssymptomen*

Referentie	n	Tijd	Dosis, mg/dag	Extract	Effect op overgangssymptomen t.o.v. placebo
Warnecke, 1985	80	12 wkn	80	Isopropanol-extract	Reductie
Wuttke et al., 2003	62	3 mnd	40	Remifemin	Reductie
Osmers et al., 2005	304	12 wkn	40	BNO 1055	Reductie; positief effect op botmetabolisme
Verhoeven et al., 2005	124	12 wkn	100 (onderdeel van supplement)	8 mg deoxy-aceteïne	Geen effect
Vermes et al., 2005	2016	12 wkn	40	Remifemin	Reductie
Newton et al., 2006	351	12 mnd	160	Ethanol-extract, 4 mg triterpeen-glycosiden	Geen effect
Geller et al., 2009	43	12 mnd	128	Ethanol-extract, 7,27 mg triterpeen-glycosiden	Geen effect
Van der Sluijs et al., 2009	93	16 wkn	350 (in 3150 mg kruid)		Geen effect op hot flashes
Bebenek et al., 2010	84	20 wkn	40	BNO 1055	Geen effect op botdichtheid of CHD-risico
Schellenberg et al., 2012	180	12 wkn	13 en 6,5	ZE 450	Reductie van ernst, dosisafhankelijk
Shahnazi et al., 2013	84	8 wkn	6,5	Extract (0,12-0,18 mg deoxy-aceteïne)	Reductie van ernst en aantal opvliegers
Drewe et al., 2013	442	3+6 mnd	13	Ze 450	Reductie in ernst
Xi et al., 2014	34	3 mnd	40	Remifemin	Reductie grootte baarmoederfibromen
Tanmahasamut et al., 2015	54	12 wkn	40	50% ethanol-extract	Geen effect
Fernandes et al., 2019	62	28 dgn	160	4 mg triterpeen-glycosiden	Positief effect op endotheelfunctie

* Remifemin is een gestandaardiseerd ethanol-extract van zilverkaarswortelstok met 2 mg 27-deoxyaceteïne; CR BNO 1055 is een water/ethanol-extract, 58%

vol/vol, verkocht onder de naam Klimadynon en Menofem, dat een gestandaardiseerde hoeveelheid ferulazuur heeft van 50-110 µg/100 mg extract. Elke tablet bevat 6,50 mg extract, overeenkomend met 40 mg gedroogde plant. Cimidona[®]-Ze 450: 6,5 mg van een droog extract (60% ethanol (v/v)) van de zilverkaarswortelstok. Cimidona forte[®] bevat 13 mg van het droge extract. De gestandaardiseerde extracten bevatten minimaal 6% triterpeenglycosiden.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

Tachtig menopauzale vrouwen kregen een zilverkaarsextract van 80 mg/dag (vier tabletten Remifemin), placebo of geconjugeerde oestrogenen (0,625 mg/dag) (Warnecke, 1985). Na twaalf weken waren de scores van de Kupperman (Menopauze)-index, een schaal die scores voor opvliegers, slapeloosheid en depressie optelt, en de Hamilton depressie-schaal, een psychologische vragenlijst, significant lager in de behandelingsgroepen dan in de placebogroep. Dagelijkse opvliegers namen af van 4,9 tot 0,7 in de zilverkaarsgroep, van 5,2 tot 3,2 in de oestrogeengroep en van 5,1 tot 3,1 in de placebogroep (Warnecke, 1985). Wuttke et al. onderzochten het effect van *Cimicifuga racemosa*-preparaat CR BNO 1055 (Klimadynon/Menofem, 40 mg/dag) op overgangsklachten, botmetabolisme en endometrium in vergelijking met de inname van geconjugeerde oestrogenen (0,6 mg/dag) en placebo bij 62 postmenopauzale vrouwen gedurende drie maanden. Het zilverkaarsextract had hetzelfde effect als de oestrogenen in het reduceren van overgangsklachten en beide preparaten hadden een positief effect op het botmetabolisme. De dikte van het endometrium (baarmoederslijmvlies) was significant toegenomen na de behandeling met oestrogenen maar niet na behandeling met het zilverkaarsextract. De onderzoekers gaven ter overweging dat het onderzochte zilverkaarsextract verbindingen bevat die selectieve oestrogeenreceptormodulatoractiviteit hebben. Deze activiteit heeft gewenste effecten in de hersenen/hypothalamus, op bot en vagina, zonder effecten op de baarmoeder (Wuttke et al., 2003).

Low Dog voerde een search uit in verschillende databases naar publicaties over kruiden en menopauzale symptomen uit de periode januari 1966 tot oktober 2004. Onderzoeken die werden geïnccludeerd gebruikten orale monopreparaten, hadden een minimale duur van zes weken, betroffen peri- of postmenopauzale vrouwen met opvliegers en hadden een placebogroep of vergelijkbare andere behandeling. Dertien onderzoeken over zilverkaars werden gevonden waarvan er vijf konden worden geïnccludeerd. De meerderheid van de onderzoeken gaven aan dat *Actaea racemosa* L. de overgangsgelateerde symptomen verbeterden. Echter de onderzoekster maakt kritische kanttekeningen bij elk van deze onderzoeken (Low Dog, 2005).

Osmers et al. gaven 304 patiënten dagelijks 40 mg zilverkaars (isopropanolextract) of placebo gedurende twaalf weken in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek. Zilverkaars bleek statistisch significant effectiever dan placebo, gemeten met de Menopause Rating Scale I. De auteurs noemden het effect klinisch relevant en overeenkomend met hormoonvervangings therapie (Osmers et al., 2005).

Verhoeven et al. onderzochten de effecten van een voedingssupplement dat soja-isoflavonen en *Actaea racemosa* Linnaeus (*Cimicifuga racemosa* L.) bevatte op overgangssymptomen in 124 gezonde perimenopauzale vrouwen met tenminste vijf vasomotorische symptomen per dag. De vrouwen kregen dagelijks een supplement met 125 mg sojaextract (50 mg isoflavonen waaronder 24 mg genisteïne en 21,5 mg daïdzeïne), 1500 mg teunisbloemolie (150 mg gamma linoleenzuur), 100 mg zilverkaarsextract (8 mg deoxyaceteïne), 200 mg calcium, 1,25 mg fytoestrogenen (n=60) of placebo (2000 mg olijfolie, n=64) gedurende twaalf weken. De (aangepaste) Kupperman Index en Greene Climacteric Scale (een visuele analoge schaal om levenskwaliteit en dagelijkse

aantal en ernst van opvliegers te meten) werden gebruikt. In week 6 en week 12 waren in beide groepen de scores verbeterd ten opzichte van de beginwaarde; echter deze veranderingen waren niet statistisch significant (Verhoeven et al., 2005).

Vermes et al. onderzochten de veranderingen in subjectieve symptomen van de menopauze in 2016 Hongaarse vrouwen met een Kupperman-index van twintig die werden behandeld gedurende twaalf weken met een isopropanolextract van *Cimicifuga racemosa* (Remifemin). De gemiddelde afname in Kupperman-index na twaalf weken was 17,64 punten met als grootste veranderingen die in opvliegers, overmatig transpireren, slapeloosheid en angst (Vermes et al., 2005).

Een gecontroleerd onderzoek met 351 (post)menopauzale vrouwen van 45-55 jaar liet geen verschil in vasomotorische symptomen van de menopauze zien bij het gebruik gedurende een jaar van een zilverkaarspreparaat (160 mg/dag, 2,5% triterpeenglycosiden, 70% ethanolextract), een multikruidenpreparaat met zilverkaars (200 mg/dag en negen andere ingrediënten) of een placebo. De onderzoekers concludeerden dat zilverkaars, alleen of als onderdeel van een multikruidenpreparaat, weinig effectief was als therapie voor de verlichting van vasomotorische symptomen (Newton et al., 2006).

Zes onderzoeken met in totaal 1112 peri- en postmenopauzale vrouwen lieten geen consistent effect zien van zilverkaars op menopauzale symptomen. Echter, een positief effect van zilverkaars op perimenopauzale vrouwen kon niet worden uitgesloten (Borrelli & Ernst, 2008b).

Geller et al. onderzochten de veiligheid en doelmatigheid van een ethanolextract van zilverkaarswortel(stok) (128 mg/dag, gestandaardiseerd op 7,27 mg triterpeenglycosiden) voor het verlichten van menopauzale vasomotorische symptomen (opvliegers en nachtelijk zweten) bij 21 vrouwen en 22 vrouwen die placebo kregen, gedurende twaalf maanden. Zilverkaars leidde niet tot een statistische significante afname van de frequentie van de symptomen en het aantal symptomen vergeleken met placebo (Geller et al., 2009).

Van de Meerendonk et al. concludeerden op basis van literatuuronderzoek dat afgezien van een lichte afname van opvliegers, geen significante voordelen van de inname van zilverkaarspreparaten waren gerapporteerd (van de Meerendonk et al., 2009).

Van der Sluijs et al. onderzochten in Australië de effectiviteit van een preparaat met Chinese kruiden en *Cimicifuga racemosa* voor het verlichten van vasomotorische symptomen (op basis van hot flashes) bij 93 vrouwen met zes of meer vasomotorische symptomen per dag. Gedurende zestien weken kregen 93 vrouwen of kruidenpreparaat (extract van 3150 mg droog kruid) of placebo. Het kruidenpreparaat bestond uit acht kruiden waaronder 350 mg zilverkaarswortel. Het kruidenpreparaat was gestandaardiseerd voor *Cimicifuga racemosa* (L.) en bevatte niet minder dan 2,5% triterpeenglycosiden (berekend als 27-deoxyacteïne. Er werden geen verschillen in symptomen gevonden tussen de interventie- en controlegroep (van der Sluijs et al., 2009).

In de Community herbal monograph van HMPC/EMA (HMPC, 2010b) staat dat het bewijs voor de effectiviteit van zilverkaars inconsistent is en deels kan worden verklaard door de verschillen in de geteste kruidenproducten en de opzet van de onderzoeken.

Bebenek et al. onderzochten het effect van beweging met (n=43) en zonder *Cimicifuga racemosa* (isopropanolextract BNO 1055, 40 mg/dag) (n=43) en

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum

17 juni 2020

Onze referentie

TRCVWA/2020/2731

placebo (n=42) op botdichtheid en het risico van coronaire hartziekte (CHD) in tien jaar in vroege postmenopauzale vrouwen. Tien weken van intensieve training werden afgewisseld met tien weken training van lagere intensiteit. De botdichtheid bleef behouden in de trainingsgroepen (geen verschil tussen inname van zilverkaars of niet) en nam significant af in de controlegroep. Het 10-jaar-risico van CHD nam significant toe; echter er was geen verschil tussen de behandelingsgroepen (Bebenek et al., 2010).

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

Shams et al. voerden een meta-analyse uit voor de doelmatigheid van zilverkaars bij de behandeling van menopauzale symptomen door middel van een systematische search van drie databases ((PubMed, Embase en Cochrane library). Negen gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde onderzoeken werden geïncludeerd. Zes onderzoeken lieten een significante verbetering zien in de zilverkaarsgroep vergeleken met de placebogroep. Op basis van gegevens van zeven onderzoeken werd berekend dat zilverkaarspreparaten menopauzale vasomotorische symptomen verbeterden met 26% (95% betrouwbaarheidsinterval 11%-40%). Er bestond significante heterogeniteit tussen de onderzoeken (Shams et al., 2010).

Leach en Moore evalueerden de klinische effectiviteit en veiligheid van zilverkaars bij de behandeling van menopauzale symptomen in peri- en postmenopauzale vrouwen als alternatief voor hormoontherapie bij overgangsklachten. Zestien gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken werden geïncludeerd met in totaal 2027 vrouwen. Alle onderzoeken gebruikten orale monopreparaten van zilverkaars met een mediane dagelijkse dosis van 40 mg gedurende gemiddeld 23 weken. Er werd geen significant verschil gevonden tussen zilverkaars en placebo voor de frequentie van opvliegers of scores van menopauzale symptomen. Vergeleken met de inname van zilverkaars, reduceerde hormoontherapie significant de dagelijkse frequentie van opvliegers en de scores van menopauzale symptomen (Leach & Moore, 2012).

Als zilverkaars oestrogene activiteit heeft, zou gebruik op lange termijn kunnen leiden tot nadelige effecten op baarmoeder- of borstweefsel. De vraag of de wortel van *Cimicifuga racemosa* al dan niet een hormoonachtige oestrogene werking heeft, is onderwerp geweest van een reeks onderzoeken. Borrelli et al. hebben in een review geconstateerd dat de wortel eerder een effect heeft op het centrale zenuwstelsel dan een oestrogeenachtig effect op het hormoonstelsel (Borrelli et al., 2003). Diverse extracten uit de wortel hadden, bij toediening aan muizen en ratten, invloed op oestrogeenreceptoren in bepaalde hersengebieden zoals de hypothalamus en hypofyse, die invloed hadden op de concentratie luteïniserend hormoon in het bloed, maar geen oestrogene werking die kon worden afgemeten aan (het gewicht van) de baarmoeder (Einer-Jensen et al., 1996; Seidlova-Wuttke et al., 2003; Wuttke et al., 2006; Rachon et al., 2008).

Schellenberg et al. onderzochten dosisafhankelijke effecten bij 180 vrouwelijke poliklinische patiënten gedurende twaalf weken in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, driearmig onderzoek met *Cimicifuga racemosa* (CR)-extract Ze 450 van 6,5 mg of 13,0 mg zilverkaars (60% v/v ethanolextract) of placebo. De menopauzale symptomen werden beoordeeld aan de hand van de Kupperman-index aan het begin en einde van het onderzoek. Patiënten die het supplement ontvingen, hadden een significante afname van de ernst van de menopauzale symptomen in een dosisafhankelijke wijze. De auteurs meldden dat, op basis van gemeten leverenzymwaarden, het extract veilig was. Verhoogde leverenzymen werden gevonden in drie deelnemers (een deelnemer uit de placebogroep, een uit de groep met een lage dosering en een uit de groep met hoge dosering). Twee van deze drie deelnemers hadden een hoog alcoholgebruik (Schellenberg et al., 2012).

In een review van Beer en Neff kwamen de auteurs op basis van bestaande gegevens tot de conclusie dat zilverkaars geen oestrogene effecten heeft. In de review werd rekening gehouden met verschillende typen extracten, farmaceutische kwaliteit (wettelijke status als medicinaal product) en indicatie. De extracten waren veilig voor oestrogeengevoelige organen en de lever. Alleen voor geregistreerde medicinale producten kon effectiviteit worden aangetoond. Het meest overtuigende bewijs werd geleverd door de isopropanolextracten door onderzoeken met meer dan 11.000 patiënten maar bewijs voor veiligheid en effectiviteit werd ook aangetoond voor ethanolextracten (bijvoorbeeld BNO 1055) in onderzoeken bij meer dan 500 patiënten. De auteurs concludeerden dat gevallen van levertoxiciteit supplementen betroffen, die niet waren onderworpen aan dezelfde strikte kwaliteitscontroles als medicinale producten (Beer & Neff, 2013).

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

Shahnazi et al. onderzochten het effect van 6,5 mg droog wortelextract van zwarte zilverkaars (n=42) of placebo (n=42) op vasomotorische symptomen (opvliegers) bij Iraanse vrouwen gedurende acht weken. De vrouwen kregen een tablet Cimifugol™ per dag die 6,5 mg gedroogd extract van de zilverkaarswortel bevatte (gelijk aan 0,12 tot 0,18 mg 27-deoxyacteïne) of placebo. Het verschil tussen beide groepen met betrekking tot de verminderde ernst en het aantal opvliegers in weken vier en acht van de behandeling was significant (Shahnazi et al., 2013).

Drewe et al. onderzochten het effect van *Cimicifuga racemosa*-extract Ze 450 op de behandeling van overgangsklachten van 442 vrouwelijke poliklinische patiënten met menopauzale klachten. De vrouwen werden gedurende drie maanden behandeld met 13 mg/dag CR (hoge dosis, HD) en dit werd ofwel voortgezet gedurende zes maanden of er werd overgegaan op 6,5 mg/dag CR (lage dosis, LD). Na drie maanden HD nam de ernst van de symptomen statistisch significant af (Kupperman Menopause Index, KMI). Voortzetting van de behandeling verlaagde de KMI-score verder (Drewe et al., 2013).

Xi et al. vergeleken het effect van inname van een isopropanolextract van zilverkaars (40 mg/dag, Remifemin) met tibolon¹⁴ (2,5 mg/dag) gedurende drie maanden op de grootte van baarmoederfibromen¹⁵ bij twee groepen patiënten in China met menopauzale symptomen (Kupperman Menopause Index \geq 15). Vrouwen met tenminste één fibroom aan het begin van de behandeling met zilverkaars (n=34) werden vergeleken met vrouwen die tibolon kregen (n=28). Het mediane volume van de vleesbomen en gemiddelde diameter namen significant af na inname van het zilverkaarsextract (Xi et al., 2014).

Tanmahasamut et al. onderzochten het effect van 40 mg/dag zilverkaarsextract (50% ethanolextract) bij 27 Thaise vrouwen met overgangsklachten volgens de Kupperman-index (KI) en een placebogroep (n=27) gedurende twaalf weken. In beide groepen verbeterden de KI-score, frequentie van opvliegers en de Menopause-Specific Quality of Life (MENQOL)-score met de tijd. Echter de verbeteringen waren niet significant verschillend tussen de behandelings- en placebogroep. Er werd geen nadelig effect op leverfunctietesten gezien (Tanmahasamut et al., 2015).

Drewe et al. voerden een systematische review uit naar niet-hormonale behandelingen van vasomotorische symptomen (met een focus op opvliegers) tot juni 2014 in overgangs- en kankerpatiënten. Geïnccludeerd werden ongeveer 610 klinische onderzoeken waarin patiënten een behandeling kregen met een

¹⁴ Tibolon heeft ongeveer dezelfde werking als de vrouwelijke hormonen progesteron en oestrogeen.

¹⁵ Baarmoederfibroom is een goedaardige tumor die zich ontwikkelt in de baarmoederwand.

preparaat van farmaceutische kwaliteit. De meest effectieve behandeling tegen opvliegers was een behandeling met oestrogene hormonen of een combinatie van oestrogeen en progestines. Echter de voordelen wogen nauwelijks op tegen een significant toegenomen risico op de ontwikkeling van borstkanker. De review liet zien dat onder andere *Cimicifuga racemosa*-extracten een positieve risk-benefit-ratio hebben en dus mogelijk bruikbare alternatieven zijn voor patiënten met een geschiedenis van borst- en prostaatkanker (Drewe et al., 2015).

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

Moore et al. reviewden de effectiviteit van complementary alternative medicine (CAM)-behandelingen voor menopauzale symptomen. Ze concludeerden dat er voldoende bewijs is voor de effectiviteit van gestandaardiseerde zilverkaarspreparaten (Moore et al., 2017).

Guo et al. reviewden wetenschappelijke literatuur over *Cimicifuga* van 1953 tot 2017. Deze onderzoekers concludeerden dat jaren van onderzoek hebben bewezen dat de ruwe extracten en bepaalde pure verbindingen van *Cimicifuga* gebruikt kunnen worden voor de behandeling van het menopauzale syndroom en anti-osteoporose, antivirale, antitumor, antioxidant en anti-angiogene activiteiten vertonen (Guo et al., 2017).

Friederichsen et al. vergeleken retrospectief het effect van zilverkaarsextract (Ze 450, n=32) en menopauzale hormoontherapie (n=142) op metabole parameters (vetten, glucose, insuline en HOMA-IR), lichaamsgewicht menopauzale symptomen (Menopause Rating Scale-II) bij 174 menopauzale vrouwen met klachten. De mediane follow-up-tijd was twaalf maanden. Metabole bloedparameters en lichaamsgewicht veranderden niet gedurende de follow-up in beide groepen maar de totale en MRS-II-scores verbeterden (Friederichsen et al., 2019).

Fernandes et al. onderzochten het effect van dagelijkse inname gedurende 28 dagen van 160 mg *Cimicifuga racemosa* (extract met 4 mg triterpeenglycosiden) of placebo op endotheelfunctie bij gezonde postmenopauzale vrouwen (twee groepen van elk 31 vrouwen). De flow-gemedieerde verwijding van de brachiale slagader werd aan het begin en na 28 dagen gemeten. Een significante toename werd gevonden bij vrouwen na inname van *Cimicifuga racemosa* en geen effect in de placebogroep. Het zilverkaarsextract had een positief effect op de endotheelfunctie door het bevorderen van de elasticiteit van de brachiale slagader (armslagader) (Fernandes et al., 2019).

Meldingen van klachten en waarschuwingen

Vanaf 2002 werden, als eerste vanuit Australië, verschillende gevallen gerapporteerd van leverschade of acuut leverfalen met een vermeende relatie tot de inname van producten die zilverkaars bevatten. Eén publicatie maakte melding van een geval van spierbeschadiging bij een 54-jarige vrouw die het product Remifemin® had ingenomen, dat per dagdosis 40 mg bevatte van een extract uit de gedroogde wortelstok en wortel van zilverkaars met een gestandaardiseerd gehalte van 2 mg 27-deoxyacteïne (Minciullo et al., 2006). Gevallen van chronische hepatitis en acuut leverfalen zijn onder andere beschreven na inname van een vloeibaar preparaat (Lontos et al., 2003) en na zes maanden inname van 1000 mg/dag zilverkaars (Lynch et al., 2006) en in combinatie met andere medicatie (Pierard et al., 2009).

WHO adviseerde in 2002 om de wortel niet te gebruiken tijdens de zwangerschap of wanneer borstvoeding wordt gegeven of voor kinderen jonger dan twaalf jaar vanwege een mogelijk oestrogeen effect en omdat de veiligheid niet was onderzocht (WHO, 2002). Dat er geen onderzoeken bestaan naar mogelijke effecten tijdens zwangerschap en het geven van borstvoeding bij mensen was ook

de conclusie van een review van Dugoua et al. waarbij werd aangegeven dat zilverkaars traditioneel wordt gebruikt voor het stimuleren van de baarmoeder en het opwekken van weeën (Dugoua et al., 2006).

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

In het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde werd het geval beschreven van een vrouw met auto-immuunhepatitis na gebruik gedurende zes maanden van twee tabletten per dag van elk 40 mg *Actaea racemosa*. Als mogelijk mechanisme werd een reactie van alkaloidenmetabolieten, geproduceerd in levermicrosomen, met de nucleïnezuursynthese genoemd. Een covalente binding van stoffen aan cellulaire eiwitten kan de integriteit van de celmembraan aantasten en leiden tot een immunologische respons zoals een auto-immuunhepatitis. Individuele overgevoeligheid kan hierbij een rol spelen (van de Meerendonk et al., 2009).

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

European Medicines Agency (EMA) en haar Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) hebben in juli 2006 een bericht gepubliceerd waarin 42 verdachte gevallen van hepatotoxische reacties in patiënten werden beschreven die *Cimicifuga racemosa*-rizoome hadden ingenomen. De ernst van de reacties varieerde van verhoogde enzymwaarden in het bloed tot hepatitis en acuut leverfalen. Het optreden van de leverschade trad meestal op binnen twee tot twaalf weken na inname. Enkele gevallen van op een auto-immuun hepatitis gelijkend syndroom zijn beschreven. Het advies aan gebruikers van zilverkaars was om bij signalen of symptomen van leverschade (vermoeidheid, verminderde eetlust, geelkleuring van de huid en ogen, ernstige pijn in de maagstreek in combinatie met misselijkheid en braken of donker gekleurde urine) het betreffende product niet meer in te nemen en onmiddellijk de huisarts te raadplegen. In meer algemene zin werd mensen aangeraden om hun behandelend arts van het gebruik van kruiden(genees)middelen op de hoogte te stellen. In de verklaring verzocht EMA artsen en andere in de gezondheidszorg werkende beroepsgroepen om actief te vragen naar gebruik van producten met zilverkaars (EMA, 2006b). In 2007 heeft HMPC een kritische evaluatie uitgevoerd van de 42 gevallen van leverbeschadiging bij de mens. De gemelde gevallen van leverbeschadiging werden beoordeeld aan de hand van de RUCAM (Roussel UCLAF causality assessment method)-score een methode voor het voorspellen van leverschade. Volgens EMA was de inname van de wortel van zilverkaars slechts in drie gevallen mogelijk en in twee gevallen waarschijnlijk de oorzaak van leverbeschadigingen (HMPC, 2007). Voor de gevallen met waarschijnlijke oorzaak was de zilverkaarsinname respectievelijk onbekend en 500 mg/dag (in combinatie met medicatie en alcohol). Voor de gevallen met een mogelijk verband was de inname respectievelijk onbekend, 80 en 1000 mg/dag gedurende enkele maanden (in combinatie met medicijnen en alcohol). In een update van 25 november 2010 stelde HPMC dat in meer dan 6300 patiënten die deelnamen aan 24 klinische onderzoeken een verlichting van menopauzale klachten (zoals opvliegers en overmatig transpireren) kon worden gedemonstreerd. Gezien het grote aantal doses van zilverkaarspreparaten dat wereldwijd wordt verkocht en het kleine aantal meldingen van nadelige effecten, kon het gebruik van *Cimicifuga racemosa* als veilig worden beschouwd wanneer juist geëtiketteerd (HMPC, 2010;2018b). In een rapport van MHRA uit 2006 werden 21 meldingen van leverreacties beoordeeld die via het 'Yellow Card Scheme' tot eind maart 2006 bij de Britse autoriteiten waren binnengekomen. Hiervan leken er veertien een relatie tussen inname van zilverkaars en leverschade te ondersteunen. Vier van deze veertien patiënten hadden hepatitis, één patiënt had geelzucht en negen mensen vertoonden abnormale en/of verhoogde leverfuncties. Alle beschreven gevallen wereldwijd waarvan het merk van het zilverkaarspreparaat bekend was, bleken zilverkaarsextracten te betreffen die waren gestandaardiseerd op 2,5% 27-deoxyacteïne (MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), 2006a).

In juli 2006 kondigde de Engelse Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), 2006b) in een persbericht aan dat alle producten waarin zilverkaars is verwerkt, moeten worden voorzien van een waarschuwing op de verpakking over de potentiële risico's. De waarschuwing luidde: "Warning: In rare cases, black cohosh may cause liver problems. Consult your doctor if you already have liver disease or become unwell whilst using this product".

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

In 2006 liet ook de Deense raad voor geneesmiddelen (Lægemiddelstyrelsen) een waarschuwing uitgaan over kruidengeneesmiddelen met zilverkaarswortel en gevaar voor leverbeschadigingen. Het Deense National Food Institute (DTU Food) heeft in 2009 een risicobeoordeling uitgevoerd, mede naar aanleiding van een aantal producten die per dagdosering 30-50 mg zilverkaarsextract bevatten (in combinatie met andere stoffen zoals bijvoorbeeld 33 mg vitamine B6) (Pilegaard, 2009). In mei 2011 en november 2012 waarschuwde Denemarken opnieuw voor een preparaat met *Cimicifuga racemosa* afkomstig uit Nederland dat werd verhandeld via internet.

In Zweden en Australië werd al langer gewaarschuwd voor een mogelijk verband tussen de inname van zilverkaars en leverschade.

De Australische Therapeutic Goods Administration (TGA (Therapeutic Goods Administration), 2006) evalueerde de veiligheid van zilverkaars in 2005 na 47 gemelde gevallen van levertoxiciteit, die wereldwijd waren zijn gerapporteerd, waaronder negen meldingen vanuit Australië. Bij vier van de Australische patiënten waren de klachten zodanig van aard dat opname in het ziekenhuis nodig was en twee van hen moesten zelfs een levertransplantatie ondergaan (TGA (Therapeutic Goods Administration), 2005). TGA verplicht fabrikanten vanaf februari 2006 tot het verplicht opnemen van een waarschuwing op het etiket van geneesmiddelen met zilverkaars: "Warning: Black cohosh may harm the liver in some individuals. Use under the supervision of a healthcare professional". Een groep experts concludeerde vervolgens dat er mogelijk een relatie bestond tussen de inname van zilverkaars en leverziekte, maar dat dit uiterst zeldzaam was. De aangepaste waarschuwing luidde: "In very rare cases, black cohosh has been associated with liver failure. If you experience yellowing of the skin or eyes, dark urine, nausea, vomiting, unusual tiredness, weakness, stomach or abdominal pain, and/or loss of appetite, stop using this product and see your doctor".

Naar aanleiding van de gerapporteerde gevallen van leverschade, adviseerde het U.S. Pharmacopeia (USP) Dietary Supplements Information Expert Committee (DSI-EC) in 2007 een waarschuwing op het etiket van zilverkaars te zetten. USP DSI-EC vond in 2008 dat de relatie tussen inname van zilverkaars en gevallen van leverschade zwak was en het causale verband onzeker (Mahady et al., 2008). Ondanks de beperkte gegevens besloot DSI-EC zilverkaars te classificeren als "Class 2"; de verplichte waarschuwing op het etiket luidt: Stop met het gebruik en raadpleeg een arts als u een leveraandoening heeft of symptomen van leverproblemen ontwikkelt, zoals buikpijn, donkere urine of geelzucht. Het advies van National Institutes of Health (NIH (National Institutes of Health), 2008) in de VS luidt: uit voorzorg zouden zwangere vrouwen geen zilverkaarspreparaten moeten innemen, tenzij onder toezicht van een arts; vrouwen met borstkanker zouden ook beter geen zilverkaars kunnen gebruiken totdat de effecten van zilverkaars op borstweefsel duidelijk zijn; mensen met leverkwalen moeten afzien van het gebruik van zilverkaars; en mensen die symptomen ontwikkelen van leverproblemen zoals buikpijn, donkere urine of geelzucht moet gebruik staken en contact opnemen met hun arts. De American Cancer Society waarschuwt personen allergisch voor aspirine, met hoge bloeddruk of die medicijnen nemen tegen hoge bloeddruk voorzichtig te zijn met zilverkaarspreparaten.

Teschke et al. rapporteerden 69 gevallen van levertoxiciteit door zilverkaars. De onderzoekers merkten op dat het bewijs voor een causaal verband zwak was of zelfs niet bestaand (Teschke et al., 2009). Adnan et al. beschreven een geval van een 44-jarige vrouw met ernstige leverschade na inname van zilverkaars (Adnan et al., 2014).

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

Betz et al. verwezen naar nog eens zestien gevallen van leverschade bij mensen uit Australië die *Cimicifuga racemosa* hadden ingenomen, waarbij drie keer een levertransplantatie nodig was, en vier gevallen uit Canada (Betz et al., 2009). Ook in deze gevallen kon, na een uitgebreide analyse, geen causaal verband met de inname van zilverkaars worden aangetoond (Teschke et al., 2011). Bij een van de Canadese gevallen bleek het te gaan om een product waar geen *Cimicifuga racemosa* in zat, maar een andere soort *Actaea*.

Gevarenkarakterisatie

Voedingssupplementen met plantextracten kunnen leiden tot herb-induced liver injury (HILI), die kan variëren van milde hepatitis tot leverfalen. Welke stof(fen) in een kruidenpreparaat verantwoordelijk zijn voor een positief of negatief gezondheidseffect is meestal niet duidelijk. Kruidenpreparaten kunnen verontreinigd zijn of er kunnen interacties tussen stoffen in kruiden optreden met een synergistisch effect of effect op het farmakinetisch gedrag van stoffen (Hao et al., 2015). Bijvoorbeeld in combinatie met valeriaan en zilverkaars kan glidkruid leiden tot ernstige hepatitis (Whiting et al., 2002).

Dierproeven

Groepen van vijf vrouwtjesratten kregen gedurende 21 dagen 1, 10, 100, 300 of 1000 mg/kg lichaamsgewicht per dag van een ethanolextract van de zilverkaarswortel via een sonde (oraal) toegediend. De concentratieverhouding tussen preparaat:wortel was 4,5-8,5:1, afhankelijk van het gehalte aan triterpeenglycosiden ($\geq 6\%$). Bij alle groepen die 10 mg/kg lichaamsgewicht of meer kregen, werden dosisgerelateerde veranderingen waargenomen in de mitochondriën in de levercellen en in microvesiculaire leververvetting bij een dosering van 1000 mg/kg lichaamsgewicht (Lüde et al., 2007).

Echter Mazzanti et al. vonden geen morfologische veranderingen in de lever in mannetjesratten (zes dieren per groep) die gedurende dertig dagen een dagelijkse dosis van 300 mg/kg lichaamsgewicht kregen van een zilverkaarswortelextract (het extractiemiddel was ethanol) met een gestandaardiseerde hoeveelheid triterpeenglycosiden (overeenkomend met 2,5% berekend als 27-deoxyacteïne) in vergelijking met een controlegroep (Mazzanti et al., 2008).

Chronische toxiciteit werd niet gezien bij een dosis van 500 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 27 weken in ratten, of een dosis van 400 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 26 weken in honden (Firenzuoli et al., 2011).

Pang en collega's onderzochten het effect van zilverkaars op cytochroom P450 bij muizen. CYP3A11 in de lever werd zeventvoudig geïnduceerd in muizen die werden behandeld met 500 mg zilverkaars/kg lichaamsgewicht gedurende 28 dagen en vergeleken met een controlegroep. Er werd geen verschil gevonden in dunne darm en nier. Dit gaf aan dat de opregulatie van CYP3A11 door zilverkaars specifiek was voor de lever. Echter verder onderzoek toonde aan dat dit alleen optreedt bij de muis en niet bij de mens (Pang et al., 2011).

Campos et al. onderzochten de effecten van *Cimicifuga racemosa* op cardiovasculaire parameters, levervetmetabolisme en redoxstatus in een hypertensiediermodel geassocieerd aan oestrogeendeficiëntie. Oestrogeendeficiëntie leidt tot verschillende verstoringen in het vetmetabolisme

en een hogere incidentie van het metabole syndroom (Campos et al., 2012). Hypertensie is de meest voorkomende ziekte geassocieerd met de postmenopauzale periode. Vrouwelijke Wisterratten ondergingen een bilaterale ovariëctomie en een inductie van renovasculaire hypertensie. De dieren werden behandeld met dagelijkse doses *Cimicifuga racemosa*-extract (0,6 mg/kg, overeenkomend met een dosis aanbevolen voor postmenopauzale vrouwen) gedurende vijftien dagen. Vergeleken met controleratten veroorzaakte de behandeling met *Cimicifuga racemosa* een significante reductie in bloeddruk. De behandeling voorkwam in de lever niet de ontwikkeling van steatose en reduceerde de mitochondriale en peroxisomale capaciteit om octanoyl-Co te oxideren. *Cimicifuga racemosa* veroorzaakte verschillende ongewenste effecten op de leverredoxstatus: het verhoogde de generatie van mitochondriale reactieve zuurstofsoorten (ROS) en induceerde een afname in peroxisomale catalaseactiviteit. Oxidatieve schade werd aangetoond door de verhoogde concentratie van reactieve stoffen van thiobarbituurzuur (Campos et al., 2012).

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

Het National Toxicology Program (NTP) in de VS heeft toxiciteitstesten met zilverkaars uitgevoerd vanwege het wijdverspreide gebruik van zilverkaars en gebrek aan veiligheidsgegevens. Vrouwelijke muizen (vijftien per behandelgroep) kregen 0, 62,5, 125, 250, 500 of 1000 mg/kg lichaamsgewicht per dag en vrouwelijke ratten (tien per behandelgroep) kregen hoeveelheden van 0, 15, 125, 250, 500 of 1000 mg/kg lichaamsgewicht per dag ethanolextract van zilverkaars (1:1 ethanol/water-extract) toegediend per maagsonde gedurende negentig dagen na verspenen. Het zilverkaarsextract induceerde dosisafhankelijke hematologische veranderingen, overeenkomend met een niet-regeneratieve macrocytische anemie, en toegenomen frequenties van perifere micronucleaire rode bloedcellen in zowel muizen als ratten. De effecten waren ernstiger in muizen en traden op bij doses vanaf 62,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Ratten, niet muizen, lieten dosisafhankelijke thymus- en levertoxiciteit zien. De levergewichten waren significant toegenomen vanaf een dosering van 500 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Er werd geen oestrogene of antioestrogene activiteit waargenomen (Mercado-Feliciano et al., 2012). De auteurs gaven aan dat extrapolatie naar de mens lastig is omdat de extracten variabele natuurlijke mengsels van stoffen waren en onbekend was welke stoffen actief waren. De laagste externe effectdosis (62,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor hematologische effecten bij muizen) was 125 keer de aanbevolen hoeveelheid voor de mens (ongeveer 0,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor iemand van 70 kg). De anemie was niet levensbedreigend maar gaf aan dat beenmerg een doelorgaan is van zilverkaarsextract-geïnduceerde toxiciteit; dit verhoogt de kans van meer nadelige effecten na langere perioden van blootstelling. Voor een toename van levergewicht werd zowel voor de muis als de rat een NOAEL van 250 mg/kg lichaamsgewicht per dag waargenomen (Mercado-Feliciano et al., 2012).

Smith et al. bestudeerden het effect van zilverkaarsextracten (*Actaea racemosa*) op het immuunsysteem. Vrouwelijke B6C3F1/N-muizen (acht per behandeling) kregen dagelijks hetzelfde zilverkaarsextract als in bovenstaand NTP-onderzoek (0, 62,5, 125, 250, 500 of 1000 mg/kg lichaamsgewicht) gedurende 28 dagen. De levergewichten waren significant toegenomen met 26-32% in de groep die de hoogste dosering (1000 mg/kg lichaamsgewicht per dag) kreeg. Dosisgerelateerde toenamen in gemiddeld corpusculair volume en gemiddeld corpusculair hemoglobine van bloedcellen werden waargenomen. T-cellen in de thymus namen af, vooral betrof het onrijpe thymocyten. Bij 1000 mg/kg lichaamsgewicht werden in de milt dosisgerelateerde afnamen gevonden in alle onderzochte celfenotypen. De aantallen natural killer (NK)-cellen in de milt waren significant verminderd bij alle onderzochte doses met uitzondering van de groep die 125 mg/kg lichaamsgewicht per dag kreeg. Er werden geen effecten waargenomen op de T-cel afhankelijke immuunresponsen. De cytotoxische T-celactiviteit (TCTL) was

toegenomen. De onderzoekers concludeerden dat dagelijkse blootstelling van B6C3F1/N-muizen aan zilverkaarsextracten tot 1000 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 28 dagen leidde tot minimale immuneeffecten met uitzondering van een toegenomen TCTL-respons (Smith et al., 2013).

Proefdieronderzoek en *in vitro*-experimenten met kankerweefsel van de borstklier en endometrium lieten geen carcinogeen effect van zilverkaars zien (Wuttke et al., 2014).

In vitro-onderzoek

Een *in vitro*-onderzoek met een extract van zilverkaars (op ethanolbasis, gestandaardiseerd op $\geq 6\%$ triterpeenglycoside) liet cytotoxiciteit (apoptose) zien bij een dosis $\geq 75 \mu\text{g/ml}$. Effecten op de mitochondriën werden gezien bij doseringen van $\geq 10 \mu\text{g/ml}$ (verminderde β -oxidatie), $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ (verlaagde membraanpotentiaal) en $\geq 300 \mu\text{g/ml}$ (verminderde oxidatieve fosforylatie) (Lüde et al., 2007).

Onderzoek bij de mens

Gurley et al. (2006) onderzochten de mogelijke fytochemische modulatie van P-glycoproteïne (P-gp) en andere geneesmiddeltransporters die betrokken kunnen zijn bij kruid-geneesmiddelinteracties. Het serumconcentratieprofiel van het P-gp-substraat digoxine werd gebruikt om te onderzoeken of suppletie met zilverkaars (twee keer 20 mg/dag, 2,5% triterpeenglycosiden per tablet¹⁶) de P-gp-activiteit veranderde in zestien gezonde vrijwilligers na veertien dagen. Digoxine (0,4 mg) werd oraal toegediend voor en na de suppletieperiode of controleperiode en serumconcentraties werden gemeten gedurende 24 uur. Er werden geen statistische significante veranderingen in de farmacokinetiek van digoxine gevonden na suppletie met zilverkaars (Gurley et al., 2006).

Gurley et al. onderzochten de effecten van kruidenpreparaten op cytochroom P450 2D6 (CYP2D6), een belangrijk CYP-enzym met betrekking tot geneesmiddel-geneesmiddel-interacties en betrokken bij het metabolisme van ongeveer 30% van de geneesmiddelen. Elk onderzoek werd uitgevoerd met zestien gezonde vrijwilligers (acht vrouwen). De deelnemers kregen een gestandaardiseerd extract van zilverkaars (40 mg, twee keer daags, 2,5% triterpeenglycosiden, totaal: 2,92 mg triterpeenglycosiden per dag) gedurende veertien dagen. Na een wash-out periode van dertig dagen kregen ze een tweede supplement (melkdistel, *Silybum marianum*). Het CYP2D6-substraat (debrisoquine, 5 mg), werd toegediend voor en aan het eind van de suppletieperiode. Terugvinding van debrisoquine in de urine toonde geen reductie aan (Gurley et al., 2008).

Borrelli en Ernst onderzochten de nadelige effecten van zilverkaars en vonden voornamelijk zeldzame, milde en omkeerbare effecten. Klinische onderzoeken bij 2800 patiënten die gestandaardiseerde preparaten van zilverkaars (voornamelijk 40 mg/dag Remifemin) kregen, leidden in 5,4% van de gevallen tot nadelige gezondheidseffecten; dit percentage werd ook in de placebogroep gevonden. Een oorzakelijk verband tussen het optreden van ernstige effecten en de inname van zilverkaars kon niet worden aangetoond (Borrelli & Ernst, 2008a).

Betz et al. merkten op dat in onderzoeken bij de mens met meer dan 3000 personen, geen enkel geval van ernstige leverproblemen was gerapporteerd. In twee gevallen waren enigszins verhoogde waarden van leverenzymen gerapporteerd maar deze werden beoordeeld als klinisch niet significant (Betz et al., 2009).

¹⁶ Totaal per dag 1,46 mg triterpeenglycosiden (0,34 mg acteïne, 0,26 mg 27-deoxyacteïne, 0,28 mg cimracemosiden A,C,E,F, 0,42 mg cimicifugoside, 0,10 mg triterpeen, 0,06 mg triterpeen B).

De vier gevallen van levertoxiciteit door HMPC/EMA beoordeeld als waarschijnlijk veroorzaakt door zilverkaars, zijn door Teschke et al. opnieuw beoordeeld en deze onderzoekers vonden geen bewijs voor een causale relatie (Teschke et al., 2009).

Geller et al. onderzochten de veiligheid en doelmatigheid van een ethanolextract van zilverkaarswortel(stok) (128 mg/dag, 75% ethanol – DER 20:1, gestandaardiseerd op 7,27 mg triterpeenglycosiden¹⁷) voor het verlichten van overgangssymptomen bij 21 vrouwen en 22 vrouwen die placebo kregen, gedurende twaalf maanden. De veiligheid werd beoordeeld door het monitoren van leverfunctietesten en protrombinetijd. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de behandeling en placebo voor dikte van het endometrium, leverenzymen, bloedwaarden, vetprofielen en hormoonconcentraties gemeten na 1, 6, 9 en 12 maanden. Er was geen bewijs voor levertoxiciteit na een interventie van twaalf maanden. De protrombinetijd na een maand was ongewijzigd (Geller et al., 2009).

Nasr en Nafeh onderzochten het effect van *Cimicifuga racemosa* op leverperfusie en leverfuncties in een prospectief, longitudinaal onderzoek met 87 postmenopauzale vrouwen. De vrouwen kregen gedurende twaalf maanden dagelijks 40 mg *Cimicifuga racemosa* (Klimadynon) voor het verlichten van vasomotorische symptomen. Gemeten werden de leverdoorbloeding, protrombinetijd en -concentratie, albumine-, bilirubine-, gamma-glutamyltransferase-, alkalinefosfatase-, alanine-aminotransferase- en aspartaataminotransferase-concentraties in serum. Er werd geen significante verandering in doorbloeding of een van de levertesten gevonden (Nasr & Nafeh, 2009).

In onderzoeken met zilverkaars bij de mens werden als bijwerkingen genoemd: duizeligheid, misselijkheid, hoofdpijn, overgeven, vertraagde hartslag (bradycardie), zweten, visuele stoornissen, huidreacties (netelroos, jeuk, huiduitslag), oedeem (in het gezicht en perifeer) en maag-darmklachten (dyspepsie en diarree) (HMPC, 2010a). Er zijn geen gegevens over mogelijke effecten van zilverkaars op de zwangerschap of ontwikkeling van kinderen jonger dan twaalf jaar (HMPC, 2010a).

Van Breemen et al. onderzochten de maximaal te tolereren dosis van een 75%-zilverkaarsextract. Enkelvoudige doses van zilverkaarsextract met 1,4, 2,8 of 5,6 mg 23-epi-26-deoxyacteïne werden gegeven aan drie groepen van elk vijf vrouwen. Bloed- en urinemonsters werden verzameld. Acute toxiciteit of oestrogene hormoneffecten werden niet waargenomen. De maximale concentratie onder de curve van het zilverkaarsextract nam toe met de dosis en de halfwaardetijd was ongeveer twee uur voor alle doses. Minder dan 0,01% 23-epi-26-deoxyacteïne werd teruggevonden in urine 24 uur na inname (van Breemen et al., 2010).

In een meta-analyse van vijf gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde klinische onderzoeken met peri- en postmenopauzale vrouwen (40-60 jaar, 503 vrouwen in de controlegroep en 517 vrouwen in de behandelingsgroep) werd geen bewijs gevonden voor hepatotoxiciteit (geen effecten op de leverparameters aspartaataminotransferase, alanine-aminotransferase en F-glutamyltranspeptidase) na de inname van 40-128 mg zilverkaars (isopropanoldroogextract) gedurende 3-6 maanden (Naser et al., 2011). Veel onderzoeken werden uitgevoerd met Remifemin en hoeveelheden van 40 mg/dag.

¹⁷ 2,84 mg 23-epi-26-deoxyacteïne, 0,72 mg deoxyacteïne, 2,76 mg 26S-acteïne en 0,94 mg 26R-acteïne.

In een onderzoek met 107 vrouwen die meer dan een jaar 500-1000 mg/dag zilverkaars (droogextract gestandaardiseerd op 2,5% acteïne) gebruikten, werden geen aanwijzingen voor levertoxiciteit gevonden. Het onderzoek gebeurde per telefoon (n=33) en door klinisch bloedonderzoek (n=74) (Firenzuoli et al., 2011).

Guo et al. concludeerde uit hun review van de literatuur dat de *Cimicifuga*-plant toxiciteit van de lever en het centrale en perifere zenuwstelsel induceert (Guo et al., 2017).

BuRO merkt op dat een belangrijke zorg in de kruidengeneeskunde het gebruik is van niet-gestandaardiseerde en niet-gecertificeerde producten (i.e. producten met een onbekende chemische samenstelling). In de gepubliceerde onderzoeken werden bijna altijd gestandaardiseerde producten gebruikt, bijvoorbeeld Remifemin, een extract dat 1 mg terpeenglycosiden per tablet van 20 mg bevat (40 mg/dag) of CR BNO 1055 (een water/ethanolextract, 58% vol/vol, verkocht onder de naam Klimadynon en Menofem, dat een gestandaardiseerde hoeveelheid ferulazuur heeft van 50-110 µg/100 mg extract, 40 mg zilverkaars/dag) (Borrelli & Ernst, 2008a).

Tabel 2 vat de bovenstaande onderzoeken bij de mens naar de veiligheid van zilverkaarsextracten samen. In geen van deze onderzoeken bij de mens werden effecten gevonden. Ook in onderzoeken naar werkzaamheid van zilverkaarsextracten werden geen ernstige effecten gemeld; soms werden milde klachten gerapporteerd die soms ook in de placebogroep optraden.

Er zijn geen onderzoeken naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Tabel 2. Onderzoeken bij vrouwen naar de veiligheid van zilverkaarsextracten

Referentie	n	Tijd	Extract	Effect
Geller et al., 2009	43	12 mnd	128 mg/d (7,27 mg triterpeenglycosiden)	Geen verschillen t.o.v. placebo na 1, 6, 9 en 12 mnd in leverfunctietesten en na 1 mnd in protrombinetijd
Gurley et al., 2006	16	14 d	40 mg/d (1,46 mg triterpeenglycosiden)	Geen effect op geneesmiddeltransporters
Gurley et al., 2008	16	14 d	80 mg/d (2,92 mg triterpeenglycosiden)	Geen effect op cytochroom P450-enzymen
Nasr en Nafeh, 2009	87	12 mnd	40 mg/d (BNO 1055)	Geen effect op leverfuncties, leverdoorbloeding, protrombinetijd
Van Breemen et al., 2010	5/groep	1 d	1,4-5,6 mg 23-epi-26-deoxyacteïne	<0,01% terugvinding in urine, geen acute of oestrogene hormooneffecten
Firenzuoli et al., 2011	107	>1 jaar	500-1000 mg/d (2,5% acteïne)	Geen aanwijzingen voor levertoxiciteit

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

Blootstellingsschatting

Ongeveer 50% van de Nederlanders gebruikt voedingssupplementen. Een deel hiervan (17% van de vrouwen, 13% van de kinderen en 10% van de mannen) gebruikt supplementen met plantextracten (Jeurissen et al., 2018). Onbekend is hoeveel supplementen met zilverkaars worden gebruikt. Extracten van zilverkaars worden in Nederland vooral gebruikt tegen premenstrueel syndroom en klachten rondom de overgang (Peters et al., 2019).

In Duitsland is sinds 1956 Remifemin® op de markt, een isopropanolextract van zilverkaars, gestandaardiseerd op triterpeenglycosiden. Menopret® (Klimadynon®) is een voorbeeld van een ethanolextract van zilverkaars. De inname van deze preparaten is in het algemeen 40 mg/dag. Via internet zijn tabletten of capsules met 20 tot 2500 mg zilverkaarsextract te koop. Het in Nederland meest gebruikte preparaat bevat 80 mg/dag.

In het Verenigd Koninkrijk werd in 2004 het gebruik van monopreparaten van zilverkaars in tablet- of capsulevorm geschat op negen miljoen behandelingsdagen of 25.000 behandeljaren (MHRA 2006). In de VS werd een significante toename van het gebruik van zilverkaars geconstateerd over tijd, met een verkoop ter waarde van 79 miljoen dollar in 2003 (Pockaj et al., 2006).

Uit onderzoek bleek dat 21–31% van de mensen in de VS die voorgeschreven geneesmiddelen gebruikten, gelijktijdig kruidenpreparaten innamen. Dit gebeurde vaak zonder hun arts hierover in te lichten (in (Gurley et al., 2008)).

Risicokarakterisatie

Kwaliteit en fraude

De American Botanical Council heeft een Botanical Adulterants Program waarin intensief is gekeken naar 'black cohosh' (zwarte zilverkaars). Foster (2013) beschrijft de toegenomen vraag, verwarring over nomenclatuur van gerelateerde Amerikaanse en Aziatische soorten en de gevallen van levertoxiciteit die hebben geleid tot achterdocht en identificatie van economische fraude met zilverkaars (Foster, 2013). Foster schreef dat algemeen bekend is in de kruidenindustrie dat zilverkaars en de extracten worden versneden met gerelateerde soorten *Actaea* (syn. *Cimicifuga*) uit China (ook volgens AHPA, American Herbal Products Association: "The economic adulteration of black cohosh root and rhizome with other species is well established" (Foster, 2013).

Verschillende Chinese soorten *Actaea* vormen het uitgangsmateriaal van de traditionele Chinese geneeskunde sheng-ma (shengma). Drie *Actaea*-soorten zijn officiële bronplanten van sheng-ma: *A. heracleifolia* (aka da-san-ye sheng-ma), *A. dahurica* (aka xin-gan sheng-ma) en *A. cimicifuga* (*C. foetida*, aka sheng-ma). *Actaea simplex* (*A. cimicifuga* var. *simplex*, *C. simplex*, *C. foetida* var. *simplex*) staat bekend als ye-sheng-ma en is de meest voorkomende verbouwde Aziatische soort gerelateerd aan zilverkaars in de VS en een goed voorbeeld van verwarde nomenclatuur van de zilverkaarsfamilie in de commerciële handel. *Actaea simplex* staat bekend onder verschillende botanische synoniemen waaronder "*Cimicifuga ramosa*". Dit is niet een verkeerde spelling van *Cimicifuga racemosa* maar het is een andere plant met paars- tot bronsgekleurde bladeren.

De wortel van *Vernonia aspera* (*Asteraceae*) is een Chinees volksmedicijn, bekend onder de naam hei-sheng-ma, te vertalen als 'black cohosh' (hei=black). De vraag is of de plant wordt gebruikt als basismateriaal voor zilverkaarsextract en wordt verrijkt met triterpenen zodat het lijkt op zilverkaarsextract of er sprake is van een verkeerde vertaling en nomenclatuur. Versnijden kan ook per ongeluk gebeuren omdat verschillende soorten elkaars habitat (in de VS) delen. *Actaea*

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

podocarpa (yellow cohosh) is de soort die het meest lijkt op black cohosh. Andere *Actaea*-soorten hebben kleinere wortels en wortelstokken maar wanneer ze zijn gedroogd is het verschil moeilijk te zien. In de VS is een onjuiste etikettering in strijd met de 'dietary supplement good manufacturing practices' (GMPs) en ander regelgeving. De tijd van zaad tot productie van wortels die lang genoeg zijn voor de medicinale markt bedraagt zes tot acht jaar. Chinese bronnen verkopen poeder of extract aan de Amerikaanse markt, dus niet het ruwe materiaal. De producent van Remifemin in Duitsland is overgegaan tot de productie van zilverkaars in Duitsland om de bron van het product beter te controleren en beveiligen. In de VS zijn de geschatte handelshoeveelheden drooggewicht in kg in 2010: 4473 kg gecultiveerde zilverkaars en 142.743 kg van 'wild-collection'.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

Er zijn verschillende methoden beschikbaar om de echtheid van zilverkaars vast te stellen en het te onderscheiden van andere soorten, zoals het gebruik van high-performance dunnelaagchromatografie (HPTLC), microscopische identificatie (Upton et al., 2011) of met behulp van DNA-analyses (Baker et al., 2012; Ma, 2013 #139). Een correcte identificatie van de plantensoort is een eerste stap voor GMP van zilverkaarsproducten. Baker et al. onderzochten 36 voedingssupplementen geëtiketteerd als 'black cohosh' verzameld via internet en winkels in New York en vonden dat 27 (75%) black cohosh was. Negen monsters (25%) bleken qua DNA-volgorde overeen te komen met drie Aziatische *Actaea*-soorten (*Actaea cimicifuga*, *Actaea dahurica* en *Actaea simplex*) (Baker et al., 2012). Bijvoorbeeld, *Actaea racemosa* bevat het triterpeenglycoside cimiracemoside C en de meeste andere *Actaea/Cimicifuga*-soorten bevatten dit triterpeenglycoside niet. Andere kenmerkende componenten zijn cimifugine en cimiracemoside F. De vaak gebruikte markers 23-epi-26-deoxyacteïne en acteïne zijn aangetroffen in meer dan één soort *Actaea* en dus hun aanwezigheid vormt onvoldoende bewijs voor de identificatie van *Actaea racemosa* (Jiang et al. 2006, He et al. 2000). Het alkaloïde cimicifugaine (syn. cimicifine A) komt alleen voor in Aziatische soorten van *Actaea* (waaronder *Actaea heracleifolia*, *Actaea mairei*, *Actaea dahurica* en *Actaea yunnanensis*) en kan worden gebruikt om de aanwezigheid van Aziatische soorten aan te tonen (die niet zijn toegestaan bij etikettering als 'black cohosh') (Baker et al., 2012).

Marles en collega's verzamelden vier van levertoxiciteit verdachte Canadese zilverkaarsproducten en vonden geen authentieke black cohosh in de producten, maar *Actaea cimicifuga* (*Cimicifuga foetida*). Painter et al. (2010) onderzochten Canadese producten geassocieerd met zes gevallen van levertoxiciteit en vonden andere *Actaea*-soorten dan black cohosh (Marles et al., 2010).

Omdat zilverkaars wereldwijd veelvuldig wordt gebruikt als alternatief voor hormoonsubstitutie, heeft dit geleid tot een toegenomen vraag en verkoop. Verbouwen van de plant is mogelijk maar de toegenomen vraag kan leiden tot vervalsing. Bittner et al. signaleerden de noodzaak om een methode te ontwikkelen voor het bepalen van de authenticiteit van kruidengeneesmiddelen. Ze ontwikkelden een methode die in staat was het verschil tussen Amerikaanse en Aziatische *Actaea*-soorten te onderscheiden. Op basis van de polyfenolenesters konden verschillen worden aangetoond (Bittner et al., 2016). In 2019 onderzochten deze onderzoekers inhoud en chromatografische fingerprints van fenolzuren en triterpeenglycosiden van verschillende soorten zilverkaarswortels. Ze vergeleken commerciële monsters met monsters van in het wild groeiende planten en vonden vergelijkbare concentraties fenolzuren. Echter, de concentratie triterpeenglycosiden was significant lager in gekweekte planten. Per plant werden verschillende profielen van triterpeenglycosiden gevonden (Bittner et al., 2019).

Mechanisme

Klinisch onderzoek naar het werkingsmechanisme laat geen relatie zien tussen de inname van zilverkaars en leverschade. Daarentegen zijn er tientallen gevallen beschreven van leverschade geassocieerd met het gebruik van zilverkaars, variërend van stijging in transaminasen, ernstige hepatitis, auto-immuun hepatitis tot leverfalen (bijvoorbeeld (Teschke et al., 2012; Seeff et al., 2015)). Het is onbekend welk mechanisme de hepatotoxiciteit veroorzaakt. Meerendonk en collega's (van de Meerendonk et al., 2009) beschreven een aantal mogelijkheden. Alkaloiden zouden toxiciteit kunnen veroorzaken door de vorming van reactieve metabolieten in de lever. Een covalente binding van een stof aan een cellulair eiwit kan de integriteit van een celmembraan aantasten en immunogene complexen vormen. Deze kunnen een immunologische respons induceren en zo een auto-immuunhepatitis uitlokken. Ook idiosyncrasie (individuele overgevoeligheid¹⁸) wordt als mechanisme genoemd (van de Meerendonk et al., 2009). Het kan hierbij gaan om een individuele overgevoeligheid voor stoffen in zilverkaarsextracten. Hierbij kunnen variatie in onder andere immuunelementen, milieufactoren, bestaande ziekten, enzymactiviteiten, etc. een rol spelen.

Huang et al. suggereerden dat voor de gerapporteerde gevallen van levertoxiciteit in relatie tot de inname van zilverkaars sprake kon zijn van interacties tussen het kruid en gelijktijdige ingenomen medicijnen en niet van een directe levertoxische reactie. *In vitro*-experimenten lieten namelijk zien dat de triterpeenglycosiden zwak actief waren, terwijl fukinolinezuur en de cimicifuginezuren A en B alle CYP-isozymen sterk remden. Geen van de extracten remde de groei van Hep-G2-cellen (Huang et al., 2010).

Vrouwen in of na de overgang hebben lagere concentraties oestrogeen en hogere concentraties luteïnehormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH) dan menstruerende vrouwen. De gepulseerde afgifte van LH wordt gerelateerd aan het optreden van opvliegers. Een onderzoek met 150 peri- of postmenopauzale vrouwen en twee verschillende doses zilverkaars (tabletten Remifemin, 39 of 127,3 mg/dag) liet na zes maanden geen veranderingen zien in concentraties LH, FSH, prolactine, estradiol of hormoonbindend globuline (Liske et al., 2002). Ook een onderzoek bij vrouwen met borstkanker vond geen verschillen in concentraties LH of FSH (Lehmann-Willenbrock & Riedel, 1988). In een derde onderzoek werd 8 mg Remifemin per dag gegeven en geen verandering in concentraties LH of FSH gevonden bij 15 vrouwen bij wie de baarmoeder was verwijderd (Stoll, 1987). In een vierde onderzoek met 110 vrouwen met menopauzale symptomen had de groep die 8 mg/dag Remifemin gedurende acht weken kreeg een significant lagere LH-concentratie dan de controlegroep (FSH-concentraties waren ongewijzigd) (Düker et al., 1991). Echter, de beginwaarden voor LH van beide groepen zijn niet gerapporteerd en zouden verschillend kunnen zijn geweest. Samenvattend, drie van de vier onderzoeken lieten zien dat zilverkaars geen effect had op LH- of FSH-concentraties.

Extracten van het rizoom van *Cimicifuga racemosa* bonden niet aan oestrogeenreceptoren en hadden geen oestrogeen effect op borstkankercellen *in vitro* en op de borstklier en baarmoeder van ratten waarvan de eierstokken waren verwijderd (Wuttke et al., 2014). Deze onderzoekers stelden dat zilverkaarspreparaten zonder werking op opvliegers (twee Amerikaanse preparaten) ofwel waren gegeven in een te hoge dosis of het betrof een vervalsing

¹⁸ Idiosyncrasie is een eigenschap of het gedrag of karakter van een individu, waarmee het zich onderscheidt van de rest. De term zegt niets over de aard van de afwijking, maar geeft louter aan dat er een afwijking is van de groepeeigenschappen. In de geneeskunde is het een persoonlijke overgevoeligheid voor een bepaalde stof, bijvoorbeeld een geneesmiddel, waardoor de persoon hierop sterk reageert. Daarbij gaat het om een stof die bij anderen geen bijzondere reactie oproept.

met Aziatische *Cimicifuga*-preparaten. In geen van de Europese onderzoeken werden effect op de baarmoeder of borstklieren gezien. Ze meenden dat de effectieve stoffen in zilverkaars waarschijnlijk stoffen zijn die neurotransmitters nabootsen: dopaminergische, noradrenergische, serotoninergerische en GABA-ergische¹⁹ effecten werden aangetoond. Deze effecten zijn (waarschijnlijk) rustgevend en pijnstillend (Wuttke et al., 2014).

Enbom et al. evalueerden klinische gegevens en onderzochten leverbiopsiemonsters van twee vrouwelijke patiënten die levernecrose hadden ontwikkeld na inname van zilverkaars. Ze zagen oxidatieve schade door accumulatie van eiwitadducten in het cytoplasma van de hepatocyten, secundaire lysosomen en macrofagen. De onderzoekers stellen dat geaccumuleerde, geadduceerde eiwitten optreden als auto-antigenen die een autoimmunreactie oproepen en migratie van lymfocyten veroorzaken naar de getroffen gebieden (Enbom et al., 2014). De autoimmunreactie induceert fragmentale necrose van levercellen (Enbom et al., 2014; French, 2018 #136).

BuRO concludeert dat uit de gepubliceerde onderzoeken naar de werkzaamheid en veiligheid van zilverkaars bij de mens kan worden afgeleid dat er bij een dosis van 40 mg zilverkaars per dag (0,57 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor een volwassene van 70 kg) gedurende zes maanden geen aanwijzingen zijn voor een verhoogd gezondheidsrisico voor gebruikers.

Op basis van proefdieronderzoek van 90 dagen werd een Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL) gevonden van 62,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor hematologische parameters bij muizen. Bij een maximale inname van 40 mg zilverkaarsextract per dag (voor een volwassene persoon van 70 kg is dit 0,57 mg/kg lichaamsgewicht per dag) gedurende maximaal zes maanden is de berekende Margin of Exposure (MOE) ten opzichte van deze LOAEL 110. Voor niet-genotoxische stoffen wordt er van uitgegaan dat een MOE van 100 tussen dagelijkse blootstelling en BMDL veilig is. In deze factor 100 zijn verschillen in gevoeligheid tussen proefdier en mens, en tussen individuen onderling verdisconteerd. Hoewel de berekende MOE van 110 op basis van hematologische parameters bij muizen en een LOAEL in plaats van een BMDL niet ver afwijkt van de genoemde factor 100, geeft het ontbreken van meldingen over hematologische effecten bij de mens aan dat deze eindpunten mogelijk niet direct relevant zijn voor de mens.

Voor de toename in levergewicht werd bij muizen en ratten een NOAEL van 250 mg/kg lichaamsgewicht per dag gevonden. Dit levert voor leverschade bij een inname van 40 mg zilverkaars per dag een MOE van 439. Deze MOE is voldoende om de verschillen tussen proefdier en mens en tussen mensen onderling op te vangen. Ook de NOAEL van 300 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor morfologische leververanderingen bij ratten, resulterend in een MOE van 526, ondersteunt de conclusie dat bij een maximale inname van 40 mg/dag geen leverschade wordt geïnduceerd.

Tot de hoogrisicogroepen voor mogelijke effecten van zilverkaars behoren patiënten met (een geschiedenis van) leveraandoeningen, patiënten die een behandeling ondergaan of hebben ondergaan voor borstkanker of andere hormoonafhankelijke tumoren en mensen die overgevoelig zijn voor de actieve bestanddelen van zilverkaars. Op basis van het beschreven, beperkte aantal gevallen van ernstige levereffecten na inname van zilverkaars, kan sprake zijn van idiosyncratische levertoxiciteit. Deze overgevoelighedsreacties zijn zeldzaam

¹⁹ GABA (gamma-aminoboterzuur) is een neurotransmitter met een remmende werking in het centraal zenuwstelsel en een niet-essentieel aminozuur. GABA remt overactiviteit van neuronen.

en de kans dat een dergelijk reactie optreedt tijdens een onderzoek, is uiterst klein. Deze reacties kennen geen dosisafhankelijkheid.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

BuRO concludeert op basis van resultaten van onderzoek bij de mens en informatie die kan worden afgeleid uit proefdieronderzoek, dat doseringen van zilverkaarsextracten tot 40 mg/dag in het algemeen als veilig kunnen worden beschouwd. Vanwege het ontbreken van informatie over het veilige gebruik van zilverkaars tijdens zwangerschap, lactatie of door kinderen, is de veilige dosering van 40 mg/dag niet van toepassing op zwangere of lacterende vrouwen en kinderen en moet uit voorzorg op 0 mg/dag worden gezet.

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

Samenvattend:

- Extracten van zilverkaars bevatten vele stoffen met als belangrijkste groepen triterpeenglycosiden, fenolen en flavonoïden; dit zijn allemaal biologisch en farmacologisch actieve stoffen. De preparaten zijn vooral bedoeld voor vrouwelijke volwassenen ter verlichting van menstratieklachten en neurovegetatieve klachten zoals opvliegers en hevig transpireren.
- De meldingen over zilverkaarsproducten die het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb heeft ontvangen tussen 1999 en begin 2019 hadden betrekking op zilverkaarsproducten met een dagelijkse dosering van 42-80 mg zilverkaars en die gedurende een periode van vier maanden tot drie jaar werden ingenomen. De klachten verminderden of stopten na het stoppen van inname van het supplement.
- Een beperkt aantal onderzoeken meldde een (lichte) afname van overgangsklachten (met name opvliegers). De meeste onderzoeken werden uitgevoerd met monopreparaten en de geteste concentraties varieerden van 6,5 mg tot 160 mg zilverkaarsextract per dag. Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van zilverkaars ter vermindering van de frequentie en ernst van opvliegers en scores van menopauzale symptomen. Zilverkaarsextracten kunnen mogelijk (positieve) effecten hebben op onder andere fibromen, botmetabolisme en endotheelfunctie.
- Het bewijs voor de werkzaamheid van zilverkaars is niet eenduidig. Dit kan deels worden verklaard door verschillen in de geteste extracten (voornamelijk monopreparaten) en onderzoeksopzet. Langetermijneffecten (langer dan een jaar) van de werkzaamheid van zilverkaars zijn niet onderzocht.
- Onderzoeken met zilverkaarsextracten zijn alleen uitgevoerd bij peri- en postmenopauzale vrouwen. Er zijn weinig gegevens over mogelijke effecten van zilverkaars bij zwangere vrouwen en geen gegevens voor lacterende vrouwen. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de effecten van zilverkaars bij kinderen. Het is onduidelijk of levertoxiciteit ook bij kinderen op zou kunnen treden.
- Bij vrouwen met (een geschiedenis van) borstkanker werd geen bewijs gevonden voor een toegenomen of afgenomen risico op borstkanker.
- Beer en Neff (Beer & Neff, 2013) concludeerden dat zilverkaars geen oestrogene effecten heeft.
- Nadelige effecten van zilverkaars bij de mens zijn relatief (gezien het grote aantal verkochte supplementen met zilverkaars) zeldzaam en betreffen meestal milde en omkeerbare effecten op de lever en het zenuwstelsel. Bijwerkingen van het gebruik van zilverkaars zijn: duizeligheid, misselijkheid, hoofdpijn, overgeven, vertraagde hartslag (bradycardie), zweten, visuele stoornissen, huidreacties (netelroos, jeuk, huiduitslag), oedeem (in het gezicht en perifeer) en maag-darmklachten (dyspepsie en diarree). Er konden geen effecten op leverdoorbloeding of leverfunctietesten bij onderzoeken met gestandaardiseerde monopreparaten worden aangetoond.
- Klinische onderzoeken bij de mens lieten geen effecten zien van inname van zilverkaars op levertoxiciteit. Er konden geen effecten op leverdoorbloeding of leverfunctietesten bij onderzoeken met gestandaardiseerde monopreparaten

worden aangetoond. Echter, er zijn in de literatuur wereldwijd tientallen gevallen beschreven van leverschade na inname van zilverkaars. Een oorzakelijk verband tussen het optreden van ernstige effecten in de beschreven gevallen en de inname van zilverkaars kon niet (eenduidig) worden aangetoond.

- De veiligheid (en werkzaamheid) van niet-gestandaardiseerde zilverkaarsextracten kan niet of slecht worden beoordeeld omdat de samenstelling niet bekend is. De samenstelling kan variëren door het gebruik van verschillende extractiemiddelen met een verschillende extractie-efficiëntie.
- De toxiciteit die aan zilverkaars wordt toegeschreven zou kunnen zijn veroorzaakt door verkeerd geëtiketeerde kruiden, fraude met zilverkaars (versnijden met andere *Actaea*-soorten), de aanwezigheid van alkaloiden, interacties tussen kruiden, interacties tussen kruid en geneesmiddel en/of de vorming van immunogene complexen die leiden tot auto-immunhepatitis. Idiosyncrasie (individuele overgevoeligheid)²⁰ zou mogelijk (ook) een rol kunnen spelen.
- Proefdieronderzoek met hoge doseringen liet effecten van zilverkaars op de thymus en lever zien. Beenmerg was ook een doelorgaan van zilverkaars-geïnduceerde toxiciteit; dit verhoogt de kans op schadelijke effecten na langere perioden van blootstelling.
- Op basis van proefdieronderzoek van 90 dagen met muizen en ratten werd een Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL) gevonden van 62,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor hematologische parameters bij muizen. Voor de toename in levergewicht werd een No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) van 250 mg/kg lichaamsgewicht per dag gevonden. Voor morfologische leververanderingen was de NOAEL 300 mg/kg lichaamsgewicht per dag.
- Op basis van de LOAEL uit dit proefdieronderzoek kan een Margin of Exposure (MOE) worden geschat bij een maximale inname van 40 mg zilverkaarsextract per dag (voor een volwassen persoon van 70 kg is dit 0,57 mg/kg lichaamsgewicht per dag) van 110. Deze marge is voldoende om de verschillen tussen proefdier en mens en mensen onderling op te vangen. Op basis van de MOE-berekeningen is het aannemelijk dat bij een maximale inname van 40 mg zilverkaarsextract per dag, er geen verhoogd risico is voor de gezondheid.

Referenties

- Adnan MM, Khan M, Hashmi S, Hamza M, AbdulMujeeb S & Amer S, 2014. Black Cohosh and Liver Toxicity: Is There a Relationship? Case Reports in Gastrointestinal Medicine, (Article ID 860614), 3. Beschikbaar online: <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2014/860614>
- American Botanical Council, 2003. Black cohosh. The ABC Clinical Guide to Herbs. American Botanical Council, Austin, Texas, USA. Beschikbaar online: http://abc.herbalgram.org/site/DocServer/Black_Cohosh.pdf?docID=164
- Baker DA, Stevenson DW & Little DP, 2012. DNA barcode identification of black cohosh herbal dietary supplements. Journal of AOAC International, 95 (4), 1023-1034. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.5740/jaoacint.11-261>
- Bebenek M, Kemmler W, von Stengel S, Engelke K & Kalender WA, 2010. Effect of exercise and Cimicifuga racemosa (CR BNO 1055) on bone mineral density, 10-year coronary heart disease risk, and menopausal complaints: the randomized controlled Training and Cimicifuga racemosa Erlangen (TRACE) study. Menopause, 17 (4), 791-800. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181cc4a00>

²⁰ Idiosyncrasie betekent 'individuele of eigenaardige aangeboren of verworven gevoeligheid voor bepaalde stoffen of geneesmiddelen met daardoor overgevoelighedsreacties'.

- Beer AM & Neff A, 2013. Differentiated Evaluation of Extract-Specific Evidence on *Cimicifuga racemosa*'s Efficacy and Safety for Climacteric Complaints. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 860602. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1155/2013/860602>
- Betz JM, Anderson L, Avignan MI, Barnes J, Farnsworth NR, Gerdén B, Henderson L, Kennelly EJ, Koetter U, Lessard S, Dog TL, McLaughlin M, Naser B, Osmers RGW, Pellicore LS, Senior JR, van Breemen RB, Wuttke W & Cardellina JH, 2009. Black cohosh considerations of safety and benefit. *Issues for the 2010 Dietary Guidelines. Nutrition Today*, 44 (4), 155-162.
- Bittner M, Schenk R, Springer A & Melzig MF, 2016. Economical, Plain, and Rapid Authentication of *Actaea racemosa* L. (syn. *Cimicifuga racemosa*, Black Cohosh) Herbal Raw Material by Resilient RP-PDA-HPLC and Chemometric Analysis. *Phytochem Anal*, 27 (6), 318-325. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1002/pca.2622>
- Bittner M, Schenk R, Springer A & Melzig MF, 2019. Profiles of Phenolic Acids and Triterpene Glycosides in Commercial and Cultivated Black Cohosh. *Planta Med*, 85 (14-15), 1160-1167. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1055/a-0981-4287>
- Blitz MJ, Smith-Levitin M & Rochelson B, 2016. Severe Hyponatremia Associated with Use of Black Cohosh during Prolonged Labor and Unsuccessful Home Birth. *AJP Rep*, 06 (01), e121-e124. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579537>
- Borrelli F & Ernst E, 2008a. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a systematic review of adverse events. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199 (5), 455-466. Beschikbaar online: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.05.007>
- Borrelli F & Ernst E, 2008b. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy. *Pharmacol Res*, 58 (1), 8-14. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.05.008>
- Borrelli F, Izzo AA & Ernst E, 2003. Pharmacological effects of *Cimicifuga racemosa*. *Life Sci*, 73 (10), 1215-1229. Beschikbaar online: [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(03\)00378-3](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(03)00378-3)
- Campos LB, Gilgioni EH, Garcia RF, Brito MdN, Natali MRM, Ishii-Iwamoto EL & Salgueiro-Pagadigorria CL, 2012. *Cimicifuga racemosa* impairs fatty acid β -oxidation and induces oxidative stress in livers of ovariectomized rats with renovascular hypertension. *Free radical biology & medicine*, 53 (4), 680-689. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.05.043>
- Cicek SS, Aberham A, Ganzera M & Stuppner H, 2011. Quantitative analysis of cycloartane glycosides in black cohosh rhizomes and dietary supplements by RRLC-ELSD and RRLC-qTOF-MS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 400 (8), 2597-2605. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1007/s00216-010-4068-y>
- Drewe J, Bucher KA & Zahner C, 2015. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *Springerplus*, 4, 65. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1186/s40064-015-0808-y>
- Drewe J, Zimmermann C & Zahner C, 2013. The effect of a *Cimicifuga racemosa* extracts Ze 450 in the treatment of climacteric complaints--an observational study. *Phytomedicine*, 20 (8-9), 659-666. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.02.012>

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

- Dugoua JJ, Seely D, Perri D, Koren G & Mills E, 2006. Safety and efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol*, 13 (3), e257-261.
- Duitse Commissie E, 1989/1994. Black Cohosh root (*Cimicifugae racemosae rhizoma*). List of German Commission E Monographs (Phytotherapy).
- Düker EM, Kopanski L, Jarry H & Wuttke W, 1991. Effects of extracts from *Cimicifuga racemosa* on gonadotropin release in menopausal women and ovariectomized rats. *Planta Med*, 57 (5), 420-424. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1055/s-2006-960139>
- Einer-Jensen N, Zhao J, Andersen KP & Kristoffersen K, 1996. *Cimicifuga* and *Melbrosia* lack oestrogenic effects in mice and rats. *Maturitas*, 25 (2), 149-153. Beschikbaar online: [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(96\)01052-3](https://doi.org/10.1016/0378-5122(96)01052-3)
- EMA, 2006b. EMEA public statement on herbal medicinal products containing *Cimicifugae racemosae rhizoma* (black cohosh, root) serious hepatic reactions. EMA, Press Office, London.
- Enbom ET, Le MD, Oesterich L, Rutgers J & French SW, 2014. Mechanism of hepatotoxicity due to black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): histological, immunohistochemical and electron microscopy analysis of two liver biopsies with clinical correlation. *Experimental and molecular pathology*, 96 (3), 279-283. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.03.003>
- FAVV, 2009. 9. Betreft: Opkomende chemische risico's - Gevalsstudie: Hormoonverstorende stoffen (dossier Sci Com 2007/07bis: eigen initiatief). FAVV (Wetenschappelijk Comité van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen), Brussel.
- Fernandes ES, Celani MFS, Fistarol M & Geber S, 2019. Effectiveness of the short-term use of *Cimicifuga racemosa* in the endothelial function of postmenopausal women: a double-blind, randomized, controlled trial. *Climacteric*, 1-7. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1682542>
- Firenzuoli F, Gori L & Roberti di Sarsina P, 2011. Black Cohosh Hepatic Safety: Follow-Up of 107 Patients Consuming a Special *Cimicifuga racemosa* rhizome Herbal Extract and Review of Literature. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 821392. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1093/ecam/nen009>
- Foster S, 1999. Black Cohosh: *Cimicifuga racemosa*. A literature review. *HerbalGram*, 45, 35-50.
- Foster S, 2013. Exploring the peripatetic maze of black cohosh adulteration: A review of the nomenclature, distribution, chemistry, market status, analytical methods, and safety. *HerbalGram*, 98, 32-51.
- Friederichsen L, Nebel S, Zahner C, Butikofer L & Stute P, 2019. Effect of *Cimicifuga racemosa* on metaBOLIC parameters in women with menopausal symptoms: a retrospective observational study (CIMBOLIC). *Arch Gynecol Obstet*. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05366-8>
- Fritz H, Seely D, McGowan J, Skidmore B, Fernandes R, Kennedy DA, Cooley K, Wong R, Sagar S, Balneaves LG & Fergusson D, 2014. Black cohosh and breast cancer: a systematic review. *Integr Cancer Ther*, 13 (1), 12-29. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1177/1534735413477191>
- Geller SE, Shulman LP, van Breemen RB, Banuvar S, Zhou Y, Epstein G, Hedayat S, Nikolic D, Krause EC, Piersen CE, Bolton JL, Pauli GF & Farnsworth NR, 2009. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause*, 16 (6), 1156-1166. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181ace49b>

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

- Godecke T, Nikolic D, Lankin DC, Chen SN, Powell SL, Dietz B, Bolton JL, van Breemen RB, Farnsworth NR & Pauli GF, 2009. Phytochemistry of cimicifugic acids and associated bases in *Cimicifuga racemosa* root extracts. *Phytochem Anal*, 20 (2), 120-133. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1002/pca.1106>
- Guo Y, Yin T, Wang X, Zhang F, Pan G, Lv H, Wang X, Owoicho Orgah J, Zhu Y & Wu H, 2017. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of the genus *Cimicifuga*: A review. *J Ethnopharmacol*, 209, 264-282. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.07.040>
- Gurley BJ, Barone GW, Williams DK, Carrier J, Breen P, Yates CR, Song P-f, Hubbard MA, Tong Y & Cheboyina S, 2006. Effect of milk thistle (*Silybum marianum*) and black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) supplementation on digoxin pharmacokinetics in humans. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 34 (1), 69-74. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1124/dmd.105.006312>
- Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, Williams DK, Barone G, Hartsfield F, Tong Y, Carrier DJ, Cheboyina S & Battu SK, 2008. Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb-drug interactions in humans: effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John's wort, and Echinacea. *Molecular nutrition & food research*, 52 (7), 755-763. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1002/mnfr.200600300>
- Halkes SBA, 2006. *Cimicifuga racemosa* (zilverkaars) en leverschade; geen reden voor paniek. *Ned Tijdsch voor Fytotherapie*, 19 (3), 31-33.
- Hao DC, Ge GB, Xiao PG, Wang P & Yang L, 2015. Drug metabolism and pharmacokinetic diversity of ranunculaceae medicinal compounds. *Curr Drug Metab*, 16 (4), 294-321. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.2174/1389200216666150803144631>
- Henneicke-von Zepelin HH, Meden H, Kostev K, Schroder-Bernhardi D, Stammwitz U & Becher H, 2007. Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 45 (3), 143-154. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.5414/cpp45143>
- HMPC, 2007. Assessment of case reports connected to herbal medicinal products containing *Cimicifugae racemosae rhizoma* (Black cohosh, root) www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_HMPC_assessment_report/2010/02/WC500074167.pdf. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), London.
- HMPC, 2010. Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma (Based on Article 10a of Directive 2001/83/EC as amended (well-established use)) EMA/HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products)/3968/2008.
- HMPC, 2010a. Opinion of the HMPC on a community herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizome. Assessment report Knöss RW (ed.). European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), London.
- HMPC, 2010b. Community herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizome. . European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) London.
- HMPC, 2018a. European Union herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma. Final. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) London.
- HMPC, 2018b. Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma. Final. EMA, Committee on Herbal Medicinal Products, London.
- Huang Y, Jiang B, Nuntanakorn P, Kennelly EJ, Shord S, Lawal TO & Mahady GB, 2010. Fukinolic acid derivatives and triterpene glycosides from black cohosh

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

- inhibit CYP isozymes, but are not cytotoxic to Hep-G2 cells in vitro. *Current drug safety*, 5 (2), 118-124. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.2174/157488610790936150>
- Jeurissen SMF, Buurma-Rethans EJM, Beukers MH, Jansen-van der Vliet M, van Rossum CTM & Sprong RC, 2018. Consumption of plant food supplements in the Netherlands. *Food & function*, 9 (1), 179-190. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1039/c6fo01174h>
- Leach MJ & Moore V, 2012. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*, (9), Cd007244. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007244.pub2>
- Lehmann-Willenbrock E & Riedel HH, 1988. [Clinical and endocrinologic studies of the treatment of ovarian insufficiency manifestations following hysterectomy with intact adnexa]. *Zentralbl Gynakol*, 110 (10), 611-618.
- Liske E, Hänggi W, Henneicke-von Zepelin HH, Boblitz N, Wüstenberg P & Rahlfs VW, 2002. Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (*Cimicifugae racemosae rhizoma*): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. *Journal of women's health & gender-based medicine*, 11 (2), 163-174. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1089/152460902753645308>
- Lontos S, Jones RM, Angus PW & Gow PJ, 2003. Acute liver failure associated with the use of herbal preparations containing black cohosh. *Med J Aust*, 179 (7), 390-391.
- Low Dog T, 2005. Menopause: a review of botanical dietary supplements. *Am J Med*, 118 Suppl 12B, 98-108. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.044>
- Lüde S, Török M, Dieterle S, Knapp AC, Kaeufeler R, Jäggi R, Spornitz U & Krähenbühl S, 2007. Hepatic effects of *Cimicifuga racemosa* extract in vivo and in vitro. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 64 (21), 2848-2857. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1007/s00018-007-7368-4>
- Lynch CR, Folkers ME & Hutson WR, 2006. Fulminant hepatic failure associated with the use of black cohosh: a case report. *Liver Transpl*, 12 (6), 989-992. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1002/lt.20778>
- Mahady GB, Low Dog T, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, Marles RJ, Pellicore LS, Giancaspro GI & Sarma DN, 2008. United States Pharmacopeia review of the black cohosh case reports of hepatotoxicity. *Menopause*, 15 (4 Pt 1), 628-638. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31816054bf>
- Marles RJ, Omar S, Jordan S, Murty M, Perwaiz S, Bertrand R & P. L., 2010. Species misidentification of black cohosh products in Canada. *Developments in Botanical Dietary Supplements Research from 1994 to Today. Proceedings of the*.
- Mazzanti G, Di Sotto A, Franchitto A, Mastrangelo S, Pezzella M, Vitalone A & Mammola CL, 2008. Effects of *Cimicifuga racemosa* extract on liver morphology and hepatic function indices. *Phytomedicine*, 15 (11), 1021-1024. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.02.023>
- Mercado-Feliciano M, Cora MC, Witt KL, Granville CA, Hejtmancik MR, Fomby L, Knostman KA, Ryan MJ, Newbold R, Smith C, Foster PM, Vallant MK & Stout MD, 2012. An ethanolic extract of black cohosh causes hematological changes but not estrogenic effects in female rodents. *Toxicology and applied pharmacology*, 263 (2), 138-147. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.05.022>

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

- MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), 2006a. Black Cohosh. UK Public Assessment Report. MHRA, London.
- MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), 2006b. Press release: black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) – risk of liver problems. Beschikbaar online:
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2024131&ssTargetNodeId=663
- MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), 2011. English Herbal Medicines. Black cohosh Rumatix. Beschikbaar online:
<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con114429.pdf>
- Minciullo PL, Saija A, Patafi M, Marotta G, Ferlazzo B & Gangemi S, 2006. Muscle damage induced by black cohosh (*Cimicifuga racemosa*). *Phytomedicine*, 13 (1-2), 115-118. Beschikbaar online:
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2004.09.002>
- Moore TR, Franks RB & Fox C, 2017. Review of Efficacy of Complementary and Alternative Medicine Treatments for Menopausal Symptoms. *J Midwifery Womens Health*, 62 (3), 286-297. Beschikbaar online:
<https://doi.org/10.1111/jmwh.12628>
- Naser B, Schnitker J, Minkin MJ, de Arriba SG, Nolte K-U & Osmer R, 2011. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause*, 18 (4), 366-375. Beschikbaar online:
<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181fcb2a6>
- Nasr A & Nafeh H, 2009. Influence of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) use by postmenopausal women on total hepatic perfusion and liver functions. *Fertil Steril*, 92 (5), 1780-1782. Beschikbaar online:
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.05.038>
- Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K & Guiltinan J, 2006. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 145 (12), 869-879. Beschikbaar online:
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-12-200612190-00003>
- NIH (National Institutes of Health), 2008. Black Cohosh. Fact sheet for health professionals [Webpagina]. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Beschikbaar online:
<https://ods.od.nih.gov/factsheets/BlackCohosh-HealthProfessional/>
- Nuntanakorn P, Jiang B, Einbond LS, Yang H, Kronenberg F, Weinstein IB & Kennelly EJ, 2006. Polyphenolic constituents of *Actaea racemosa*. *J Nat Prod*, 69 (3), 314-318. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1021/np0501031>
- Osmer R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J & Henneicke-von Zepelin HH, 2005. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol*, 105 (5 Pt 1), 1074-1083. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1097/01.Aog.0000158865.98070.89>
- Pang X, Cheng J, Krausz KW, Guo DA & Gonzalez FJ, 2011. Pregnane X receptor-mediated induction of Cyp3a by black cohosh. *Xenobiotica*, 41 (2), 112-123. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.3109/00498254.2010.527021>
- Peters CP, den Hoed CM, Coenen S, Biermann KE & de Man RA, 2019. Acuut leverfalen na gebruik van voedingssupplementen [Acute liver failure due to food supplements]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 163, D3522. Beschikbaar online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31050266>

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

- Pierard S, Coche JC, Lanthier P, Dekoninck X, Lanthier N, Rahier J & Geubel AP, 2009. Severe hepatitis associated with the use of black cohosh: a report of two cases and an advice for caution. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 21 (8), 941-945. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283155451>
- Pilegaard K, 2009. Vraag met betrekking tot de beoordeling op basis waarvan de plant *Cimicifuga racemosa* in Drogelisten [Deense lijst met botanische middelen] wordt aangemerkt als "niet acceptabel". DTU Fødevareinstituttet, Fødevarestyrelsen. , 2800 Kgs. Lyngby, Denmark.
- Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL, Stella PJ, Barton DL, Sloan JA, Lavoie BI, Rao RM, Fitch TR, Rowland KM, Novotny PJ, Flynn PJ, Richelson E & Fauq AH, 2006. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC1. *J Clin Oncol*, 24 (18), 2836-2841. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1200/jco.2005.05.4296>
- Powell SL, Godecke T, Nikolic D, Chen SN, Ahn S, Dietz B, Farnsworth NR, van Breemen RB, Lankin DC, Pauli GF & Bolton JL, 2008. In vitro serotonergic activity of black cohosh and identification of N(omega)-methylserotonin as a potential active constituent. *J Agric Food Chem*, 56 (24), 11718-11726. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1021/jf803298z>
- Rachon D, Vortherms T, Seidlova-Wuttke D & Wuttke W, 2008. Effects of black cohosh extract on body weight gain, intra-abdominal fat accumulation, plasma lipids and glucose tolerance in ovariectomized Sprague-Dawley rats. *Maturitas*, 60 (3-4), 209-215. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.06.001>
- Rebbeck TR, Troxel AB, Norman S, Bunin GR, DeMichele A, Baumgarten M, Berlin M, Schinnar R & Strom BL, 2007. A retrospective case-control study of the use of hormone-related supplements and association with breast cancer. *International Journal of Cancer*, 120 (7), 1523-1528. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1002/ijc.22485>
- Schellenberg R, Saller R, Hess L, Melzer J, Zimmermann C, Drewe J & Zahner C, 2012. Dose-Dependent Effects of the *Cimicifuga racemosa* Extract Ze 450 in the Treatment of Climacteric Complaints: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 260301. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1155/2012/260301>
- Seeff LB, Bonkovsky HL, Navarro VJ & Wang G, 2015. Herbal products and the liver: a review of adverse effects and mechanisms. *Gastroenterology*, 148 (3), 517-532.e513. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.12.004>
- Seidlova-Wuttke D, Hesse O, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Becker T & Wuttke W, 2003. Evidence for selective estrogen receptor modulator activity in a black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) extract: comparison with estradiol-17beta. *Eur J Endocrinol*, 149 (4), 351-362. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490351>
- Shahnazi M, Nahae J, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S & Bayatipayan S, 2013. Effect of black cohosh (*cimicifuga racemosa*) on vasomotor symptoms in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *J Caring Sci*, 2 (2), 105-113. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.5681/jcs.2013.013>
- Shams T, Setia MS, Hemmings R, McCusker J, Sewitch M & Ciampi A, 2010. Efficacy of black cohosh-containing preparations on menopausal symptoms: a meta-analysis. *Altern Ther Health Med*, 16 (1), 36-44.
- Sigma Life Science, 2014. Plant profiler: Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) [Webpagina]. Sigma-Aldrich. Beschikbaar online:

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

- <http://www.sigmaaldrich.com/life-science/nutrition-research/learning-center/plant-profiler/cimicifuga-racemosa.html>
- Smith MJ, Germolec DR, Frawley RP & White KL, Jr., 2013. Immunomodulatory effects of black cohosh (*Actaea racemosa*) extract in female B6C3F1/N mice. *Toxicology*, 308, 146-157. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.03.017>
- Stoll W, 1987. Phytotherapy influences atrophic vaginal epithelium: Double-blind study of *Cimicifuga* vs. estrogenic substances (in German). *Therapeutikon*, 1, 23-31.
- Tanmahasamut P, Vichinsartvichai P, Rattanachaiyanont M, Techatraisak K, Dangrat C & Sardod P, 2015. *Cimicifuga racemosa* extract for relieving menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Climacteric*, 18 (1), 79-85. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.933410>
- Teschke R, Bahre R, Fuchs J & Wolff A, 2009. Black cohosh hepatotoxicity: quantitative causality evaluation in nine suspected cases. *Menopause*, 16 (5), 956-965. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31819d3904>
- Teschke R, Schwarzenboeck A, Schmidt-Taenzer W, Wolff A & Hennermann K-H, 2011. Herb induced liver injury presumably caused by black cohosh: a survey of initially purported cases and herbal quality specifications. *Annals of hepatology*, 10 (3), 249-259. Beschikbaar online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677326>
- Teschke R, Wolff A, Frenzel C, Schulze J & Eickhoff A, 2012. Herbal hepatotoxicity: a tabular compilation of reported cases. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 32 (10), 1543-1556. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02864.x>
- TGA (Therapeutic Goods Administration), 2005. Adverse reactions to complementary medicines. *Aust Adv Drug Reactions Bull*, 24 (1).
- TGA (Therapeutic Goods Administration), 2006. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*). New labelling and consumer information for medicines containing black cohosh (*Cimicifuga racemosa*). Beschikbaar online: <http://www.tga.gov.au/cm/blkcohosh.htm>
- Upton R, Graff A, Jolliffe G, Langer R & Williamson E, 2011. Botanical Pharmacognosy—Microscopic characterization of botanical medicines. In. CRC Press, Boca Raton, Florida, pp. 800.
- van Breemen RB, Liang W, Banuvar S, Shulman LP, Pang Y, Tao Y, Nikolic D, Krock KM, Fabricant DS, Chen SN, Hedayat S, Bolton JL, Pauli GF, Piersen CE, Krause EC, Geller SE & Farnsworth NR, 2010. Pharmacokinetics of 23-epi-26-deoxyactein in women after oral administration of a standardized extract of black cohosh. *Clin Pharmacol Ther*, 87 (2), 219-225. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.251>
- van de Meerendonk HWPC, van Hunsel FPAM & van der Wiel HE, 2009. Auto-immunhepatitis door zilverkaars. *Ned Tijdschr Geneesk*, 153, B146.
- van der Sluijs CP, Bensoussan A, Chang S & Baber R, 2009. A randomized placebo-controlled trial on the effectiveness of an herbal formula to alleviate menopausal vasomotor symptoms. *Menopause*, 16 (2), 336-344. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181883dc1>
- Verhoeven MO, van der Mooren MJ, van de Weijer PH, Verdegem PJ, van der Burgt LM & Kenemans P, 2005. Effect of a combination of isoflavones and *Actaea racemosa* Linnaeus on climacteric symptoms in healthy symptomatic perimenopausal women: a 12-week randomized, placebo-controlled, double-

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

- blind study. *Menopause*, 12 (4), 412-420. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000170603.63022.62>
- Vermes G, Banhidy F & Acs N, 2005. The effects of remifemin on subjective symptoms of menopause. *Adv Ther*, 22 (2), 148-154. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1007/bf02849885>
- Walji R, Boon H, Guns E, Oneschuk D & Younus J, 2007. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* [L.] Nutt.): safety and efficacy for cancer patients. *Support Care Cancer*, 15 (8), 913-921. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1007/s00520-007-0286-z>
- Warnecke G, 1985. Influencing of menopausal complaints with a phytodrug: successful therapy with *Cimicifuga monoextract* (in German). *Medizinische Welt*, 36, 871-874.
- Whiting PW, Clouston A & Kerlin P, 2002. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *Med J Aust*, 177 (8), 440-443.
- WHO, 2002. WHO monographs on selected medicinal plants. WHO, Geneve, 55-65 pp.
- Wuttke W, Gorkow C & Seidlova-Wuttke D, 2006. Effects of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled, and conjugated estrogens-controlled study. *Menopause*, 13 (2), 185-196. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000174470.44822.57>
- Wuttke W, Jarry H, Haunschild J, Stecher G, Schuh M & Seidlova-Wuttke D, 2014. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (*Cimicifuga* or *Actaea racemosa*). *J Steroid Biochem Mol Biol*, 139, 302-310. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.02.007>
- Wuttke W, Seidlova-Wuttke D & Gorkow C, 2003. The *Cimicifuga* preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas*, 44 Suppl 1, S67-77. Beschikbaar online: [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(02\)00350-x](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(02)00350-x)
- Xi S, Liske E, Wang S, Liu J, Zhang Z, Geng L, Hu L, Jiao C, Zheng S, Zepelin HH & Bai W, 2014. Effect of Isopropanolic *Cimicifuga racemosa* Extract on Uterine Fibroids in Comparison with Tibolone among Patients of a Recent Randomized, Double Blind, Parallel-Controlled Study in Chinese Women with Menopausal Symptoms. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 717686. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1155/2014/717686>

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731

Bijlage 1. Risicobeoordeling zilverkaars door RIVM (2013)

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
17 juni 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/2731