

Fødevarestyrelsen

Att.

DTU J.nr. 09/04578

28. september 2009

**Forespørgsel om vurderingen der ligger til grund for, at planten *Cimicifuga racemosa* er vurderet i Drogellisten som "ikke acceptabel".**

Fødevarestyrelsen har 14. august 2009 på mail bedt om at få oplysninger om den vurdering, der ligger til grund for, at planten *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. (synonym *Actaea racemosa* L.) (Sølvlys, Sort Sølvlys, eng. "black cohosh") er på Drogellisten som "ikke acceptabel". Planten har været på Drogellisten siden udgaven fra 1995.

I den oprindelige vurdering indgik bl.a., at Tyler (1988) skrev, at undersøgelser af indholdsstoffer er ufuldstændige og toksiske reaktioner heriblandt bradycardi (dvs. langsom hjerterytme), rystelser og svimmelhed har været følgevirkninger af at indtage præparater, der indeholder roden fra *C. racemosa*. Derfor anbefales det at være forsigtig og hverken anvende plantedejen eller præparater udvundet fra denne. List & Hörhammer (1967-80) beskrev forekomst af hormonlignende stoffer og en effekt på kredsløbet (blodtrykssænkning). Roth *et al.* (1984) vurderede planten som giftig.

Roden indeholder 15-20 % resin og triterpenglykosider bl.a. acetin, cimigosid og 27-desoxyacetylacteol. Der er endvidere fundet alkaloider som cytisin og N-methylcytisin, tanniner, salicylsyre, phytosteroler og isoferulsyre. Disse stoffer er ikke bestemt kvantitativt (EMEA 1999). Det skal bemærkes, at quinolizidinalkaloidet cytisin er kendt som et væsentligt toksisk indholdsstof fra Almindelig Guldregn (*Laburnum anagyroides* Medik.). Der er ikke fundet nyere publicerede oplysninger om koncentrationsforhold, herunder oplysninger om i hvilke koncentrationer quinolizidinalkaloiderne forekommer.

Levereskader som en mulig effekt af indtagelse af roden er ikke nævnt i håndbøgerne beskrevet ovenfor. Der er imidlertid senere blevet rapporteret om tilfælde af toksiske effekter på leveren efter indtagelse af naturlægemidler med indhold af roden fra *C. racemosa*. Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMEA) (2007) foretog derfor en kritisk gennemgang af tilfælde publiceret i den videnskabelige litteratur og bivirkningsrapporter modtaget fra nationale myndigheder. En del af disse tilfælde blev sorteret fra, fordi de var dårligt beskrevet, eller fordi leverskaderne sandsynligvis var forårsaget af andre grunde. EMEAs vurderede, at indtagelse af roden fra *C. racemosa* var sandsynlig årsag til to af de beskrevne tilfælde af leverskader og som mulig årsag til tre tilfælde. Som følge af denne vurdering råder man personer, der indtager roden, til at stoppe med at indtage roden og straks henvende sig til lægen, hvis de udvikler symptomer, som kan tyde på leverskade (dvs. træthed, appe-

titløshed, gulfarvning af hud og øjne og alvorlig mavesmerter med kvalme eller opkastning eller mørkfarvning af urinen) og gøre lægen opmærksom på, at de indtager et naturlægemiddel indeholdende planten. I 2006 udsender Lægemiddelstyrelsen en advarsel om naturlægemidler med sømlysrod og risiko for leverskader, som gengiver de advarsler, som står i EMEAs gennemgang.

Teschke & Schwarzenboeck (2009) har analyseret 3 af de af EMEA undersøgte tilfælde igen (herunder de to, der blev vurderet som sandsynlige af EMEA) og vurderer, at der ikke er vist en sammenhæng med indtagelse af planten og leverskade. Betz *et al.* (2009) refererer til yderligere fund af leverskader hos personer, der har indtaget *C. racemosa* fra Canada (4 tilfælde) og Australien (16 tilfælde, hvoraf 3 krævede levertransplantation). De australske tilfælde førte til, at man her udarbejdede detaljerede advarsler på produkter med planten. Et af de canadiske tilfælde viste sig at dreje sig om et produkt, der ikke indeholdt *Cimicifuga racemosa*, men en anden art af *Actaea*.

For at finde frem til en mulig mekanisme for udvikling af leverskade undersøgte man leveren fra forsøgsrotter for eventuelle forandringer under et elektronmikroskop. Hold bestående af 5 hunrotter fik 1, 10, 100, 300 eller 1000 mg/kg legemsvægt/dag af en ekstrakt af roden gennem munden (med sonde) i 21 dage. Ekstraktionsmidlet var ethanol. Koncentrationsforhold mellem præparat: rod var 4,5-8,5 : 1 (afhængig af indholdet af triterpenglykosid ( $\geq 6\%$ )). Doseringen forårsagede ikke ændringer i tilvækst eller foderforbrug mellem holdene. Der sås dosisafhængige forandringer i morfologien af mitokondrierne i levercellerne i alle hold, der fik 10 mg/kg eller derover. Forandringerne var mest udtalte i holdet, der fik 1000 mg/kg, hvor man så forandringer, som man knytter sammen med skader på mitokondrierne og toksiske effekter på cellerne. Forfatterne konkluderer, at *C. racemosa* viser toksiske effekter i forsøgsdyr og også i reagensglasforsøg og at resultaterne er forenelige med de forandringer, der er beskrevet i patienter behandlet med ekstrakten fra planten (Lüde *et al.* 2007). Derimod fandt Mazzanti *et al.* 2008) ikke morfologiske forandringer i leveren ved lyamikroskopi hos hanrotter (6 dyr/hold), der i 30 dage dagligt blev doseret med 300 mg/kg af en ekstrakt (ekstraktionsmidlet var ethanol) fra roden, som indeholdt en standardiseret mængde triterpenglykosid (svarende til 2,5 % beregnet som 27-deoxyactein) sammenlignet med et kontrolhold.

En enkelt publikation rapporterer om et tilfælde af muskelskade hos en 54-årig kvinde, der havde taget produktet <sup>7</sup> som per dagsdosis indeholdt 40 mg af en ekstrakt udvundet fra den tørrede jordstængel og rod, som er standardiseret til at indeholde 2 mg af 27-deoxyactein. Kvinden havde indtaget produktet et år efterfulgt af en pause. Hun havde indtaget samme produkt i to måneder inden hun dukkede op med symptomer asteni (dvs. almindelig svækkelse, kraftløshed og træthed). Der blev ved klinisk kemiske undersøgelser fundet forhøjede værdier for muskelenzymer i målt i blodet, som tydede på en muskelskade. Efter 10 dages ophør med indtagelse af produktet var symptomerne mindsket og efter 15 dage var de helt forsvundet, mens blodparametrene var normaliseret efter 20 dage. Patienten havde ikke indtaget andre lægemidler, kosttilskud eller andet som kunne være årsag til de observerede forandringer. Forfatterne antager derfor, at *C. racemosa* er årsag til de observerede muskelforandringer (Minciullo *et al.* 2006).

Som veterinært lægemiddel frarådes anvendelse af roden fra *C. racemosa* til mælkeproducerende husdyr, fordi "worst case scenario"-beregninger viser, at de teoretiske beregnede maksimale restkoncentrationer i mælk ikke er betydeligt lavere end de doser, der bruges til behandling af mennesker.

Netland & Martinez (2000) beskriver en række planter, som benævnes som populære abortfremkaldende midler, herunder *C. racemosa*. Forfatterne beskriver to tilfælde, hvor kvinder, der enten frygtede at være gravide eller var uønsket gravide, indtog tabletter, der indeholdt *Cimicifuga racemosa* og Opret Kobjælde (*Anemone pulsatilla* L.) i et tilfælde og i et andet tilfælde kombinerede tabletterne med indtagelse af kinin, for at fremkalde abort. Det skal dog bemærkes, at Opret Kobjælde også betegnes som en giftplante på linje med *C. racemosa* (Roth *et al.* 1984). Kvinderne konsulterede skadestuen på grund af bivirkninger som følge af indtagelsen af tabletterne, men det fremgår ikke om kvinderne aborterede, idet de ikke dukkede op til opfølgende konsultationer.

WHO (2002) anbefaler ikke, at roden anvendes under graviditet eller amning eller til børn under 12 år på baggrund af en mulig østrogen effekt og fordi der mangler undersøgelser af sikkerheden. At der mangler undersøgelser af mulige effekter under graviditet og amning hos mennesker er også konklusionen på et review af Dugoua *et al.* (2006), som angiver, at planten traditionelt har været anvendt for at stimulere uterus i forbindelse med fødsler.

Om roden fra *C. racemosa* har en hormonlignende østrogen virkning eller ej har været genstand for en del undersøgelser og er ikke endelig afklaret. Borrelli *et al.* (2003) har i et review fundet frem til, at roden nærmere har en effekt på centralnervesystemet end en østrogenlignende effekt på hormonsystemet. Hvilke stoffer der skulle have disse effekter er ikke afklaret. Forskellige ekstrakter udvundet af roden har ikke, når de blev indgivet til mus og rotter, haft en østrogen virkning, der kunne måles på vægten af livmoderen (Einer-Jensen 1996, Seidlová-Wuttke 2003, Wuttke *et al.* 2006). Andre forfattere vurderer, at der i den ekstrakt de har anvendt i rotteforsøg findes uidentificerede stoffer, som påvirker østrogenreceptorer i hjerneområder som hypothalamus/hypofysen og som påvirker niveauet af det luteiniserende hormon i blodet, men som ikke påvirker livmoderen (Seidlová-Wuttke *et al.* 2003, Wuttke *et al.* 2006, Rachón *et al.* 2006).

#### Konklusion

Den oprindelige vurdering af, at anvendelse af roden fra *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. (Sort Sølvlys) var sundhedsmæssigt betænkelig byggede bl.a. på, at indholdsstofferne i planten var dårligt belyst, og at der var beskrevet forskellige toksikologisk betænkkelige effekter af roden.

Der er stadigvæk kun mangelfulde undersøgelser af indholdsstofferne. Der findes toksikologisk betænkkelige indholdsstoffer i roden f.eks. cytisin og methyl-cytisin, og der mangler kvantitative undersøgelser af disse stoffer.

Planten er blevet beskrevet som abortfremkaldende hos mennesker, men om den kan have disse effekter er ikke afklaret.

Rodens mulige virkning på hormonsystemet, præcis hvilke hormoner der påvirkes og en eventuel virkningsmekanisme for denne er ikke endelig afklaret.

Der er rapporteret om toksisk leverpåvirkning/leverskade hos mennesker, der har indtaget roden. Det er altid vanskeligt at afgøre om bivirkninger endeligt kan kædes sammen med indtagelse af en plante, men lægemiddelmyndighederne i Europa og Australien har udsendt advarsler, om at personer, der

udvikler symptomer på leverskade efter indtagelse af roden skal søge læge. I et rotteforsøg er der set leverforandringer, som tyder på, at en ethanol ekstrakt udvundet fra roden giver dosis-afhængige toksiske forandringer af leveren efter 21 dages dosering, mens der i et andet rotteforsøg ikke sås nogen effekt, når man undersøgte en enkelt dosis, i 30 dage. Denne dosis var lavere end den højeste anvendte i 21 dages forsøget. Det ville i begge undersøgelser have været relevant at lade doseringen foregå i længere tid end de undersøgte 3-4 uger.

Anvendelse af roden frarådes under graviditet og amning, fordi der mangler undersøgelser af mulige skadelige effekter i den periode. Ligeledes frarådes anvendelse til børn under 12 år.

I forhold til fødevarer frarådes anvendelse til mælkeproducerende dyr, fordi der er risiko for at der overføres indholdsstoffer til mælken.

På grund af indhold af toksikologisk betænkelige stoffer, som ikke er kvantitativt bestemt, mistanke om tilfælde af toksisk effekt på leveren hos mennesker og betæneligheder ved anvendelse af planten i dele af befolkningen: gravide, ammende og børn, vurderer Afdelingen for Toksikologi og Risikovurdering fortsat, at indtagelse af roden fra *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. (Sort Sølviys) giver anledning til sundhedsmæssige betæneligheder. Der er ikke oplysninger, der gør det muligt at fastsætte en dosis, hvorunder det er sundhedsmæssigt ubetænkeligt at anvende roden fra *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. (Sort Sølviys) i kosttilskud.

Seniorrådgiver  
Afdeling for Toksikologi og Risikovurdering

#### Referencer

Betz JM, Anderson L, Avignan MI, Barnes J, Farnsworth NR, Gardén 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) *Nutrition Today* 44: 155-162.

Borrelli F, Izzo AA, Ernst E (2003) *Pharmacological effects of Cimicifuga racemosa*. *Life Sciences* 73: 1215-1229.

Dugoua J-J, Seely D, Pern D, Koren G, Mills E (2006) *Safety and efficacy of black cohosh (Cimicifuga racemosa) during pregnancy and lactation*. *Can J Clin Pharmacol*. 13: e257-e261.

Einer-Jensen N, Zhao J, Andersen KP, Kristoffersen K (1996) *Cimicifuga and Melibrosia lack oestrogenic effects in mice and rats*. *Maturitas* 25: 149-153.

EMA (1999) *Committee for Veterinary Medicinal Products. Cimicifugae racemosae rhizoma. Summary Report*.

EMA (European Medicines Agency) (2007) Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Assessment of case reports connected to herbal medicinal products containing *Cimicifugae racemosae rhizoma* (Black cohosh, root).

List PH, Hörhammer L. Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Springer-Verlag. 1967-1980.

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*. Cell Mol Life Sci 64: 2848-2857.

Lægemiddelstyrelsen (2006) Naturlægemidler med sølvlysrod og risiko for leverskader. Pressemeldelse 20. juli 2006. (<http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=91118>)

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: 1021-1024.

Minciullo PL, Saija A, Patafi M, Marotta G, Feriazzo B, Gangemi S (2006) Muscle damage induced by black cohosh (*Cimicifuga racemosa*). Phytomedicine 13: 115-118.

Netland KE, Martinez J (2000) Abortifacients: toxidromes, ancient to modern - a case series and review of the literature. Academic Emergency Medicine 7: 824-829.

Rachón D, Vortherms T, Seidlová-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: 209-215.

Roth L, Daunderer M, Kormann K. (1984) Giftpflanzen - Pflanzengifte.

Seidlová-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-17 $\beta$ . European Journal of Endocrinology 149: 351-362.

Teschke R, Schwarzenboeck A (2009) Suspected hepatotoxicity by *Cimicifugae racemosae rhizoma* (black cohosh, root): Critical analysis and structured causality assessment. Phytomedicine 16: 72-84.

Tyler VE, Brady LR, Robbers JE. (1988) Pharmacognosy. 9th edition. Lea & Febiger.

WHO (World Health Organization) (2002) WHO monographs on selected medicinal plants. pp 55-65.

Wuttke W, Rimoldi G, Christoffel J, Seidlova-Wuttke D (2006) Plant extracts for the treatment of menopausal women: safe? Maturitas 55S: S92-S100.

