

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na temat zastosowania preparatu Klimadynon® w leczeniu objawów menopauzy

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy w składzie:

prof. dr hab. n. med. Romuald Dębski (Warszawa)

prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski (Lublin)

prof. dr hab. n. med. Violetta Skrzypulec-Plinta (Katowice)

prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński (Warszawa)

na posiedzeniu w dniu 11 marca 2016 r. dokonał przeglądu dostępnej literatury przedmiotu dotyczących zastosowania produktu leczniczego Klimadynon® w łagodzeniu objawów menopauzalnych.

Po opublikowaniu w latach 2002–2003 wyników badań *Women's Health Initiative* (WHI) oraz *Million Women Study* (MWS) nastąpiło na całym świecie załamanie rynku preparatów do hormonalnej terapii menopauzy (HTM). Zjawisko tak radykalnego odejścia od HTM jest tym bardziej zadziwiające, że wiele spośród wniosków badań WHI i MWS jest powszechnie krytykowane przez światowych ekspertów z dziedziny menopauzy i nie zostało potwierdzonych w późniejszych badaniach klinicznych. Hormonalna terapia menopauzy nadal pozostaje najskuteczniejszą metodą eliminacji lub redukcji objawów niedoboru estrogenów, szczególnie o charakterze wazomotorycznym. Nie można jednak nie dostrzegać spadku zainteresowania hormonalną terapią menopauzalną. Względy dobrej praktyki klinicznej wymagają, aby w obecnej sytuacji lekarz prowadzący poradnictwo z zakresu medycyny menopauzy przygotowany był do zastosowania szerokiego portfolio różnych preparatów mających na celu poprawę jakości życia pacjentek z objawami menopauzalnymi.

Klimadynon® – informacje na temat preparatu i zalecenia co do jego stosowania zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz literaturze przedmiotu

Klimadynon® to produkt leczniczy pochodzenia roślinnego stosowany u dorosłych kobiet w łagodzeniu dolegliwości menopauzalnych, takich jak uderzenia gorąca i obfite pocenie się. Jedna tabletkowa powleczka zawiera 2,8 mg suchego wyciągu z kłącza pluskwicy groniastej [*Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma (5–10 : 1) – ekstrahent: etanol 58%]. Oryginalny ekstrakt zastosowany w tym leku posiada oznakowanie CR BNO 1055. *Cimicifuga* lub *Actaea racemosa* (CR) to byliny z rodziny jaskrowatych (*Ranunculaceae*), których naturalne środowisko występowania to Ameryka Północna. Zastosowanie farmaceutyczne mają kłącza, zbierane,

gdy rośliny osiągną okres kwitnienia. Grupa czynnych składników pluskwicy, która jest łatwa do wyizolowania w formie frakcji, została określona już w 1835 r. wspólną nazwą cymicyfugina. W jej skład wchodzi: żywice, kumaryny, ranunkulozydy, laktony terpenowe i gumi. Surowiec ten zawiera ponadto kwas taninowy, izoflawonoid formononetynę, minimum 1% glikozydów triterpenowych o charakterze saponin (akteina, cymigozyd, cymiracemozyd, makrotyna, 27-dezoksyakteina, 23-epi-26-dezoksyakteina), glikozydy goryczowe (najważniejszy to ranunkulidyna, która w czasie suszenia przechodzi w anemoninę), fenolokwasy (ferulowy, izoferulowy, kawowy), kwas salicylowy, kwas izoferulowy, kwas cynamonowy i alkaloidy (cytyzyna, metylocytyzyna).

Mechanizm działania ekstraktu z pluskwicy groniastej nie został jednoznacznie określony i wydaje się w świetle dostępnej literatury przedmiotu mieć wielokierunkowy charakter. Jakkolwiek początkowo sądzono, że pluskwica groniasta działa bezpośrednio na poziom estrogenów, obecnie sugeruje się, iż CR nie jest klasycznym fitoestrogenem. Aktualne badania mówią o złożonym mechanizmie działania pluskwicy groniastej. Związki izoflawonowe i triterpenowe wykazują powinowactwo do receptorów estrogenowych i regulują w ten sposób wydzielanie gonadotropin. W literaturze przedmiotu pojawia się coraz więcej informacji sugerujących, że wśród związków o działaniu leczniczym zawartych w wyciągu z CR są substancje mające właściwości selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (*selective estrogen receptor modulators* – SERM), a także związki o działaniu dopaminergicznym oraz serotonergicznym o potencjalnym znaczeniu terapeutycznym.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie stosowania wyciągu z pluskwicy groniastej na podstawie badań na zwierzętach

W trwającym 28 dni badaniu toksyczności wyciągu etanolowego z pluskwicy groniastej wykonanym na

Adres do korespondencji:

prof. Tomasz Paszkowski, III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin, e-mail: tomasz.paszowski@umlub.pl

szczurach, badano wysokie dawki wynoszące 50, 200 i 1000 mg/kg m.c. (odpowiedniki dawek stosowanych u ludzi wynoszących 8, 32 i 161 mg/kg m.c.; dawka kliniczna = 0,11 mg/kg m.c.). Działania niepożądane (np. zwiększenie masy wątroby) zaobserwowano już w grupie otrzymującej najniższą badaną dawkę produktu leczniczego, w której efekty te były odwracalne. W grupie otrzymującej dawkę najwyższą, po 14 dniach rekonwalescencji, masa wątroby nie powróciła do stanu wyjściowego. Badania prowadzone z użyciem mikroskopu elektronowego wykazały zależne od dawki zwiększenie objętości mitochondriów komórek wątrobowych (obrzęk mitochondrialny) oraz powiększenie kanalików żółciowych u szczurów otrzymujących wyciąg etanolowy z pluskwicy groniastej w dawkach od 10 do 1000 mg/kg m.c. (co odpowiada bardzo wysokim dawkom stosowanym u ludzi wynoszącym od 1,6 do 161 mg/kg m.c.).

Dowody uzyskane z większości badań farmakologicznych *in vitro* i *in vivo* sugerują, że wyciągi z pluskwicy groniastej nie wpływają na rozwój raka piersi. Ruhlen i wsp. wykazali, że CR nie wywiera efektu estrogenowego na gruczoł piersiowy. Pojedyncze badanie *in vitro* wykazało, że u leczonych pluskwicą groniastą (izopropanolowy wyciąg z CR odpowiadający 40 mg korzenia i kłącza) transgenicznych samic myszy z nowotworami gruczołu piersiowego odsetek myszy z wykrywanymi podczas sekcji zwłok przerzutami nowotworowymi do płuc był większy w porównaniu z myszami otrzymującymi dietę kontrolną. W tym samym modelu eksperymentalnym nie zaobserwowano rozwoju pierwotnego nowotworu gruczołu piersiowego u myszy otrzymujących wyciąg z *Cimicifuga racemosa*.

Cztery badania genotoksyczności przeprowadzone z użyciem etanolowego wyciągu z CR (*in vitro*: test AMESA i badanie chłoniaków u myszy, *in vivo*: badanie nieplanowanej syntezy DNA i test mikrojąderekowy u myszy po podaniu doustnym) nie wykazały ryzyka możliwego działania genotoksycznego.

Rachoń i wsp. stwierdzili w swoim badaniu neutralny wpływ ekstraktu CR BNO 1055 na tolerancję glukozy oraz korzystny wpływ na masę ciała, a także gromadzenie tłuszczu trzewnego u szczurzyk poddanych owarektomii.

Działania niepożądane obserwowane u ludzi

Podczas stosowania produktów zawierających pluskwicę groniastą zarejestrowano pojedyncze przypadki działania toksycznego na wątrobę (w tym zapalenie wątroby, żółtaczka, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby). Zgłaszano również reakcje skórne (pokrzywka, świąd, wysypka, *pseudolymphoma*), obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy i dolegliwości żołądkowo-jelitowe (objawy dyspeptyczne, biegunka). Częstość występowania objawów niepożądanych wyciągów z CR nie została oszacowana.

Zalecenia co do stosowania produktu leczniczego Klimadynon®

Zalecana dawka dobową leku Klimadynon® to 1 tabletkę dwa razy na dobę (rano i wieczorem). Pełny efekt terapeutyczny obserwowany jest na ogół po 3 miesiącach leczenia. Jeśli objawy będące powodem zastosowania tego leku utrzymują się lub nasilają podczas jego stosowania, należy skonsultować się z lekarzem. Produktu leczniczego Klimadynon® nie należy stosować bez porady lekarza dłużej niż przez 6 miesięcy.

Zaleca się, aby pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie zachowały ostrożność podczas przyjmowania produktu leczniczego Klimadynon®. U takich pacjentek należy przeprowadzić testy czynnościowe wątroby podczas kuracji. Jeśli u pacjentek pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące uszkodzenie wątroby (zmęczenie, utrata apetytu, żółcenie skóry i oczu, silny ból brzucha z nudnościami i wymiotami lub ciemne zabarwienie moczu), kobiety te powinny przerwać przyjmowanie produktu leczniczego Klimadynon® i niezwłocznie zwrócić się do lekarza. Podobnie należy postąpić w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek innych objawów niepożądanych podczas terapii lekiem Klimadynon®.

Produktu leczniczego Klimadynon® nie należy przyjmować jednocześnie z estrogenami, o ile nie zalecił tego lekarz.

Pacjentki leczone wcześniej lub obecnie w związku z rakiem piersi lub innymi nowotworami zależnymi od hormonów nie powinny stosować produktu leczniczego Klimadynon® bez konsultacji z lekarzem.

Klimadynon® nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy.

Przegląd literatury przedmiotu dotyczącej skuteczności, bezpieczeństwa i profilu tolerancji preparatu Klimadynon®

Literatura przedmiotu zawiera liczne publikacje dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa i profilu tolerancji różnych produktów zawierających ekstrakty z pluskwicy groniastej. Są to badania eksperymentalne, badania kliniczne oraz metaanalizy, które dotyczą różnych wyciągów z CR, różnych dawek tych wyciągów, różnych schematów leczenia i różnych modeli badawczych. Badania te dostarczają niejednoznacznych wniosków. Poniższy przegląd dotyczy wyłącznie prac, w których przedmiotem badania było zastosowanie znajdującego się w preparacie Klimadynon® ekstraktu z pluskwicy groniastej CR BNO 1055.

Wuttke i wsp. opublikowali w 2003 r. wyniki wielośrodkowego badania z randomizacją przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego

placebo porównującego skuteczność terapii lekiem Klimadynon® (2 × 20 mg; n = 20) lub skoniugowanymi estrogenami ([CEE] – Oestrofeminal® – 2 × 0,3 mg; n = 22) u kobiet w okresie pomenopauzalnym spełniających następujące kryteria:

- amenorrhea > 6 miesięcy,
- FSH > 25 mU/ml,
- E₂ < 40 pg/ml,
- przynajmniej 3 epizody uderzenia gorąca dziennie.

Grupę otrzymującą placebo stanowiły 22 pacjentki spełniające powyższe kryteria włączenia do badania. Czas leczenia wynosił 12 tygodni. Głównym punktem końcowym tego badania była ocena nasilenia objawów menopauzalnych z użyciem skali MRS I. Ponadto oceniano markery metabolizmu kości, grubość endometrium, stan nabłonka pochwy oraz stężenia hormonów. Uzyskane w tym badaniu wyniki upoważniają do wyciągnięcia wniosku, że trzymiesięczne leczenie przy użyciu leku Klimadynon® obniża całkowity wynik skali MRS I w stopniu znamienne wyższym aniżeli placebo i w podobnym stopniu jak skoniugowane estrogeny. Po 12 tygodniach stosowania produktu leczniczego Klimadynon® nie zaobserwowano znaczącego wzrostu grubości endometrium w odróżnieniu od terapii skoniugowanymi estrogenami. Stwierdzono znaczącą poprawę indeksu obrotu kostnego po 12 tygodniach leczenia z zastosowaniem leku Klimadynon® w stopniu porównywalnym z osiąganą w wyniku terapii przy użyciu skoniugowanych estrogenów.

Kolejna publikacja tego samego zespołu badaczy z 2006 r., w której zastosowano podobny model badawczy z randomizacją (Klimadynon® vs skoniugowane estrogeny vs placebo), zawiera wyniki oceny za pomocą dziennika pacjentki nasilenia typowych objawów menopauzalnych. Po leczeniu Klimadynonem® przez 12 tygodni zanotowano znaczącą poprawę w zakresie uderzeń gorąca, potliwości, kołatania serca, dolegliwości ze strony dróg moczowych, suchości pochwy oraz bólów stawowo-mięśniowych. Poprawa ta była znamienne większa aniżeli po zastosowaniu placebo i porównywalna do tej, jaką osiągnięto po zastosowaniu CEE. Zanotowano zmniejszenie nadpotliwości po leczeniu lekiem Klimadynon® aż o ok. 80%, który to wynik okazał się wyraźnie lepszy w porównaniu z CEE. Pod wpływem leku Klimadynon® istotnie zmniejszyła się liczba epizodów wybudzania się ze snu nocą i poprawiała się subiektywnie oceniana jakość snu – wyniki leczenia Klimadynonem® były w tej mierze znamienne lepsze niż po zastosowaniu placebo i zbliżone do tych, które zanotowano po leczeniu przy użyciu CEE. Wykazano także skuteczność Klimadynonu® w zakresie redukcji objawów psychicznych (*mental score*), takich jak nerwowość, skłonność do depresji oraz spadek libido, w stopniu porównywalnym do CEE.

Wuttke i wsp. w kolejnej swojej publikacji z 2006 r. porównali wpływ leku Klimadynon®, skoniugowanych estrogenów oraz placebo na markery obrotu kostnego,

morfologię śluzówki pochwy oraz różne parametry biochemiczne krwi. W badaniu tym stwierdzono, że leczenie z zastosowaniem estrogenów skoniugowanych znamienne zwiększa liczbę komórek powierzchniowych w porównaniu z podawaniem placebo i Klimadynonu®. Po 12 tygodniach leczenia Klimadynonem® odsetek komórek powierzchniowych w cytologii pochwy wzrósł w stopniu znamienne większym aniżeli po zastosowaniu placebo. Nie stwierdzono istotnych zmian parametrów krwi, w tym również wskaźników funkcji wątroby, w trakcie stosowania leku Klimadynon®.

Literatura przedmiotu zawiera również publikacje dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Klimadynon®. Raus i wsp. opublikowali w 2006 r. wyniki wielośrodowego, prospektywnego badania nad bezpieczeństwem ekstraktu CR BNO 1055 dla endometrium i gruczołu piersiowego. Populację badaną stanowiło 375 pacjentek z dolegliwościami menopauzalnymi (> 7 uderzeń gorąca/tydzień) i niezmiennym ultrasonograficznie endometrium o grubości < 5 mm, przed wdrożeniem leczenia. Przez 52 tygodnie stosowano Klimadynon® (2 × 20 mg). Zmiany w endometrium oceniano z zastosowaniem klasyfikacji Kurmanna i Mazura, wykonując badanie ultrasonograficzne oraz biopsję endometrium. Ponadto oceniano wpływ terapii Klimadynonem® na gęstość mammograficzną piersi. Dodatkowymi punktami końcowymi badania była ocena nasilenia objawów menopauzalnych przy użyciu skali MRS II i dziennika pacjentki oraz poziom hormonów, markery obrotu kostnego i parametry laboratoryjne funkcji wątroby. W badaniu tym nie wykryto żadnych zmian patologicznych endometrium ani znamienych zmian w zakresie grubości endometrium po 52 tygodniach leczenia Klimadynonem®. Warto w tym kontekście wspomnieć, że w przypadku stosowania klasycznej HTM lub izoflawonoidów sojowych odsetek pacjentek, u których notuje się w obserwacji długoterminowej zmiany proliferacyjne w zakresie endometrium, waha się od 2% do 3,37%. Ocena mammograficzna wykazała, że gęstość tkanki gruczołowej piersi nie wzrosła po 52 tygodniach leczenia Klimadynonem® u 99,28% pacjentek. Dla porównania, HTM oparta na doustnym podawaniu estradiolu i octanu noretisteronu skutkuje zwiększeniem gęstości mammograficznej piersi (ocenianej wg klasyfikacji Wolfe'a) u 46% pacjentek. W zakresie parametrów biochemicznych krwi, w tym wykładników funkcji wątroby, takich jak AspAT, AlAT i GMT, nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian po 52 tygodniach leczenia Klimadynonem®. W rocznej obserwacji pacjentek leczonych tym preparatem stwierdzono poprawę w zakresie markerów obrotu kostnego w podgrupie o dużym stężeniu wskaźnika resorpcji kości (C-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu typu I). Badanie to potwierdziło w obserwacji długoterminowej (52-tygodnie), że Klimadynon® znacząco i trwale zmniejsza uderzenia gorąca (o ok. 80% przy maksymalnym efekcie placebo na poziomie 50%).

Nasr Ahmed i wsp. opublikowali w 2009 r. wyniki prospektywnego badania, w którym przez 12 miesięcy leczono 87 pacjentek (średni wiek 50 ± 2 lata) z objawami menopauzy przy użyciu leku Klimadynon® (2 tabletki/dobę). Celem badania była ocena częstości występowania oraz intensywności uderzeń gorąca, a także wpływ terapii na przepływ krwi przez wątrobę oraz testy czynnościowe wątroby. W badaniu tym potwierdzono, że Klimadynon® istotnie redukuje nasilenie naczynioruchowych objawów menopauzy. Nie wykryto wpływu rocznego podawania tego leku na wątrobę, co skłoniło autorów tego badania do wniosku, iż „dzienna dawka 40 mg ekstraktu CR BNO 1055 stosowana przez 12 miesięcy jest bezpieczna”.

W 2003 r. zostały opublikowane wyniki badania z randomizacją Munoz i Pluchino, którzy u 136 pacjentek po leczeniu chirurgicznym raka gruczołu piersiowego, którym podawano tamoksyfen, zastosowali wyciąg z CR lub placebo. Przedmiotem analizy była częstość i nasilenie uderzeń gorąca. Badanie to wykazało, że wyciąg z pluskwicy groniastej znamienne łagodzi objawy naczynioruchowe występujące u pacjentek leczonych tamoksyfenem. Al-Akoum i wsp. opublikowali w 2007 r. wyniki badania *in vitro* wskazującego na synergizm działania cytotoksycznego tamoksyfenu i wyciągu z CR w odniesieniu do komórek raka piersi pochodzenia ludzkiego. Nisslein i wsp. oraz Einbond i wsp. stwierdzili w swoich badaniach, że substancje czynne zawarte w ekstrakcie z CR potencjalizują antyproliferacyjny efekt chemioterapii w przypadkach raka piersi. Hostanska i wsp. w serii swoich prac wykazali, że antyproliferacyjne działanie ekstraktu z CR w obrębie komórek raka piersi wywierane jest na drodze indukcji apoptozy. Działanie takie wykazano również w odniesieniu do komórek raka gruczołu krokowego. Wyniki tych badań nabierają szczególnego znaczenia w świetle kontrowersji, jakie budzi profil bezpieczeństwa onkologicznego fitoestrogenów, zwłaszcza pochodzenia sojowego. Jakkolwiek dostępna literatura przedmiotu poświęcona temu tematowi nie dostarcza jednoznacznych wniosków, kilka publikacji z ostatnich lat wskazują na to, że nie można wykluczyć kancerogennego wpływu długotrwałej ekspozycji na izoflawonoidy sojowe. Shike i wsp. wykazali w niedawno opublikowanej pracy, iż narażenie na genisteinę zawartą w suplementach diety sojowego pochodzenia wzmaga ekspresję genów w komórkach MCF7 raka piersi inicjujących mechanizmy kancerogenezy. Badanie to wykazało również wzrost ekspresji receptora typu drugiego dla czynnika wzrostu fibroblastów (FGR), który jest jednocześnie złym prognostycznie markerem raka piersi. De Lemos wykazał na podstawie metaanalizy badań opublikowanych w latach 1966–2001, że genisteina i daidzeina pochodzenia sojowego nawet w małych stężeniach stymulują wzrost złośliwych guzów piersi zarówno w modelu *in vitro*, jak i w eksperymencie na zwierzętach. Ponadto

izoflawonoidy sojowe osłabiają efekt przeciwnowotworowy tamoksyfenu. W związku z powyższym sugeruje się ostrożność w stosowaniu izoflawonoidów sojowych u kobiet w trakcie lub po leczeniu raka piersi. Dostępne wyniki badań sugerują korzystniejszy profil bezpieczeństwa wyciągu z CR w odniesieniu do gruczołu piersiowego w porównaniu z izoflawonoidami sojowymi.

Szczegółowa analiza piśmiennictwa poświęconego ocenie skuteczności, bezpieczeństwa i profilu tolerancji leku Klimadynon® skłania do wniosku, że preparat ten powinien być brany pod uwagę przy wyborze strategii terapeutycznej w przypadkach występowania objawów menopauzalnych, szczególnie typu wazomotorycznego, u kobiet, które nie mogą lub nie chcą stosować hormonalnej terapii menopauzalnej.

Piśmiennictwo

1. Al-Akoum M, Dodin S, Akoum A. Synergistic cytotoxic effects of tamoxifen and black cohosh on MCF-7 and MDA-MB-231 human breast cancer cells: an in vitro study. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85: 1153-1159.
2. Albertazzi P. Non estrogenic approaches for the treatment of climacteric symptoms. *Climacteric* 2007; 10: 115-120.
3. Alves DL, Lima SM, da Silva CR, et al. Effects of *Trifolium pratense* and *Cimicifuga racemosa* on the endometrium of wistar rats. *Maturitas* 2008; 61: 364-370.
4. Amato P, Christophe S, Mellon PL. Estrogenic activity of herbs commonly used as remedies for menopausal symptoms. *Menopause* 2002; 9: 145-150.
5. Amato P, Marcus DM. Review of alternative therapies for treatment of menopausal symptoms. *Climacteric* 2003; 6: 278-284.
6. Antoine C, Liebens F, Carly B, et al. Safety of alternative treatments for menopausal symptoms after breast cancer: a qualitative systemic review. *Climacteric* 2007; 10: 23-26. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/UCM133343.pdf>
7. Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizome. European Medicines Agency, 2011. 25 November 2010 EMA/HMPC/3968/2008 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC): 1-39.
8. Avula B, Wang YH, Smillie TJ, Khan IA. Quantitative determination of triterpenoids and formononetin in rhizomes of black cohosh (*Actaea Racemosa*) and dietary supplements by sing UPLC-UV/ELS detection and identification by UPLC-MS. *Planta Med* 2009; 75: 381-386.
9. Beer AM, Neff A. Differentiated Evaluation of Extract-Specific Evidence on *Cimicifuga racemosa*'s Efficacy and Safety for Climacteric Complaints. Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2013, Article ID 860602; <http://dx.doi.org/10.1155/2013/860602>.
10. Beral V. Cancer research UK, breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
11. Berger MR. Gutachten zum Tiermodell der FVB/N Maus mit dem Transgen MMTV-neu und Hypothese zum Pathomechanismus der erhöhten Inzidenz von Lungenmetastasen bei diesem Modell nach Applikation von *Cimicifuga racemosa*. Prof. Dr. Martin R. Berger, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg 2009.
12. Betz JM, Anderson L, Avigan MI, et al. Black Cohosh, considerations of safety and benefit. *Nutrition Today* 2009; 44: 155-162.
13. Boblitz N, Liske E, Wüstenberg P. Traubensilberkerze: Wirksamkeit, Wirkung und Sicherheit von *Cimicifuga racemosa* in der Gynäkologie. *Deutsche Apothekerzeitung* 2000; 24: 107-114.
14. Boder P, Poznański S. Pluskwica groniasta (*Cimicifuga racemosa*) jako roślinny selektywny modulator receptora estrogenowego (*Cimicifuga racemosa* as floral Selective Estrogen Receptor Modulator). *Prz Menopausalny* 2005; 5: 32-36.

15. Bodinet C, Freudenstein J. Influence of *Cimicifuga racemosa* on the proliferation of estrogen receptor-positive human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: 1-10.
16. Bodinet C, Freudenstein J. Influence of marketed herbal menopause preparations on MCF-7 cell proliferation. *Menopause* 2004; 11: 281-289.
17. Bolle P, Mastrangelo S, Perrone F, Evandri MG. Estrogen-like effect of a *Cimicifuga racemosa* extract subfraction as assessed by in vivo, ex vivo and in vitro assays. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 107: 262-269.
18. Bordeleau L, Pritchard K, Goodwin P, Loprinzi C. Therapeutic options for the management of hot flashes in breast cancer survivors: an evidence-based review. *Clin Ther* 2007; 29: 230-241.
19. Borelli F, Ernst E. *Cimicifuga racemosa*: a systematic review of its clinical efficacy. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 235-224.
20. Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy. *Pharmacol Res* 2008; 58: 8-14.
21. Borrelli F, Izzo AA, Ernst E. Pharmacological effects of *Cimicifuga racemosa*. *Life Sci* 2003; 73: 1215-1229.
22. Brewer D, Nashelsky J, Hansen LB. Clinical inquiries. What nonhormonal therapies are effective for postmenopausal vasomotor symptoms? *J Fam Pract* 2003; 52: 324-325, 329.
23. Burdette JE, Liu J, Chen SN, et al. Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 5661-5670.
24. Carroll DG. Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause. *Am Fam Physician* 2006; 73: 457-464.
25. Cheema D, Coomarasamy A, El-Toukhy T. Non-hormonal therapy of post-menopausal vasomotor symptoms: a structured evidence-based review. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276: 463-469.
26. Chlebowski RT, Kim JA, Col NF. Estrogen deficiency symptom management in breast cancer survivors in the changing context of menopausal hormone therapy. *Semin Oncol* 2003; 30: 776-788.
27. Chow EC, Teo M, Ring JA, Chen JW. Liver failure associated with the use of black cohosh for menopausal symptoms. *Med J Aust* 2008; 118: 420-422.
28. Cohen SM, O'Connor AM, Hart J, et al. Autoimmune hepatitis associated with the use of black cohosh: a case study. *Menopause* 2004; 11: 575-577.
29. Community herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* (L) Nutt., rhizome. European Medicines Agency, 2011. 25 November 2010 EMA/HMPC/600717/2007 Corr.1 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC): 1-6.
30. Davis VL, Jayo MJ, Hardy ML, et al. Effects of black cohosh on mammary tumor development and progression in MMTV-neu transgenic mice. *Proceedings of the AACR* 2003; 44: Abstract 910.
31. Davis VL, Jayo MJ, Ho A, et al. Black cohosh increases metastatic mammary cancer in transgenic mice expressing c-erbB2. *Cancer Res* 2008; 68: 8377-8383.
32. de Lemos ML. Effects of soy phytoestrogens genistein and daidzein on breast cancer growth. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1118-1121.
33. de Mey C, Richter T. Clinical Trial Report MEN-SES-1 (B.I.: 563.3), 2005. A prospective, open label, multicentre study to investigate the endometrial safety of Menofem® FCT during 52 weeks of administration in post-menopausal women suffering from symptoms related to estrogen deficiency. Bionorica AG, Neumarkt.
34. Dixon-Shanies D, Shaikh N. Growth inhibition of human breast cancer cells by herbs and phytoestrogens. *Oncol Rep* 1999; 6: 1383-1387.
35. Doyle BJ, Mahady GB. Phytomedicines for menopause. *Drugs of the Future* 2007; 32: 897-905.
36. Dugoua JJ, Seely D, Perri D, et al. Safety and efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2006; 13: 257-261.
37. Einbond LS, Shimizu M, Ma H, et al. Actein inhibits the Na⁺-K⁺-ATPase and enhances the growth inhibitory effect of digitoxin on human breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 375: 608-613.
38. Einbond LS, Shimizu M, Nuntanakorn P, et al. Actein and a fraction of black cohosh potentiate antiproliferative effects of chemotherapy agents on human breast cancer cells. *Planta Med* 2006; 72: 1200-1206.
39. Einbond LS, Shimizu M, Xiao D, et al. Growth inhibitory activity of extracts and purified components of black cohosh on human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 2785: 1-11.
40. Einbond LS, Su T, Wu HA, et al. The growth inhibitory effect of actein on human breast cancer cells is associated with activation of stress response pathways. *Int J Cancer* 2007; 121: 2073-2083.
41. Einbond LS, Su T, Wu HA, et al. Gene expression analysis of the mechanisms whereby black cohosh inhibits human breast cancer cell growth. *Anticancer Res* 2007; 27: 697-712.
42. Einer-Jensen N, Zhao J, Andersen KP, Kristoffersen K. *Cimicifuga* and *Melbrosia* lack oestrogenic effects in mice and rats. *Maturitas* 1996; 25: 149-153.
43. EMA, HMPC. Assessment of case reports connected to herbal medicinal products containing *Cimicifugae racemosae rhizoma* (Black cohosh, root), EMEA/HMPC/269258/2006 Rev. 1. London, 8 May 2007. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_HMPC_assessment_report/2010/02/WC500074167.pdf.
44. EMA, HMPC. Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of community herbal monographs for the well-established and of community herbal monographs/entries to the community list for traditional herbal medicinal products/substances/preparations, EMEA/HMPC/104613/2005, London 7 September 2006. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500003644.
45. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for hormone replacement therapy of oestrogen deficiency symptoms in postmenopausal women. EMEA/CHMP/021/97 Rev. 1, London 13 October 2005. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500003348.
46. ESCOP Monographs 2nd ed. *Cimicifugae rhizoma* – Black cohosh. European Scientific Cooperative on Phytotherapy, editor. Thieme, Stuttgart 2003; 79-91.
47. Fischer J. *Cimicifuga racemosa* Extrakt (Remifemin) bei Mamma-Capatientinnen mit klimakterischen Beschwerden unter hormontherapeutischer Behandlung mit Tamoxifen – eine Anwendungsbeobachtung. PhD Thesis, Albert Ludwig Universität Freiburg, 2006.
48. Fitzpatrick LA. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens: new therapies for the postmenopausal woman. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 601-607.
49. Fitzpatrick LA. Soy isoflavones: hope or hype? *Maturitas* 2003; 44: S21-S29.
50. Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, et al. *Cimicifuga racemosa* dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas* 2005; 51: 397-404.
51. Frempong W, Kiuru A, Ericsson J, Farah M. *Cimicifuga racemosa* L. Nutt. (Black cohosh) and anaphylactic reactions, including face and oral oedema. WHO - The Uppsala Monitoring Centre. Available at: <http://www.who-umc.org/graphics/6998.pdf>
52. Freudenstein J, Bodinet C. Influence of an isopropanolic aqueous extract of *Cimicifugae racemosae rhizoma* on the proliferation of MCF-7 cells. W: *Proceedings of the Twenty-third International LOF-Symposium of Phyto-estrogens*. Ghent 1999.
53. Freudenstein J, Dasenbrock C, Nisslein T. Lack of promotion of estrogen-dependent mammary gland tumors in vivo by an isopropanolic *Cimicifuga racemosa* extract. *Cancer Res* 2002; 62: 3448-3452.
54. Garita-Hernandez M, Calzado MA, Caballero FJ, et al. The growth inhibitory activity of the *cimicifuga racemosa* extract ZE 450 is mediated through estrogen and progesterone receptors-independent pathways. *Planta Med* 2006; 72: 317-323.
55. Gaube F, Wolf S, Pusch L, et al. Gene expression profiling reveals effects of *Cimicifuga racemosa* (L) NUTT. (black cohosh) on the estrogen receptor positive human breast cancer cell line MCF-7. *BMC Pharmacology* 2007; 7: 11.
56. Geller SE, Shulman LP, van Breemen RB, et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause* 2009; 16: 1-11.
57. Geller SE, Studee L. Botanical and dietary supplements for mood and anxiety in menopausal women. *Menopause* 2007; 14: 541-549.
58. Geller SE, Studee L. Contemporary alternatives to plant estrogens for menopause. *Maturitas* 2006; 55: 3-13.
59. Geller SE. Botanical and dietary supplements for menopausal symptoms: what works, what doesn't. *J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14: 634-649.

60. Gori L, Firenzuoli F. Is black cohosh a hepatotoxic medicinal herb? *Forschende Komplementär-mezizin* 2007; 17: 109-110.
61. Guideline. Abklärung von postmenopausalen Blutungen (PMPB). *Schweizerische Ärztezeitung* 2002, Version 2, 2002; 83(Nr 45).
62. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 415-426.
63. Guzman G, Kallwitz ER, Wojewoda C, et al. Liver injury with features mimicking autoimmune hepatitis following the use of black cohosh. *Case Reports in Medicine* 2009, Article ID 918156.
64. Haimov-Kochman R, Hochner-Celnikier D. Hot flashes revisited: pharmacological and herbal options for hot flashes management. What does the evidence tell us? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 972-979.
65. Hanna K, Day A, O'Neill S, et al. Does scientific evidence support the use of non-prescription supplements for treatment of acute menopausal symptoms such as hot flashes? *Nutrition & Dietetics* 2005; 62: 4.
66. Henneicke-von Zepelin HH, Meden H, Kostev K, et al. Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45: 143-154.
67. Hickey M, Saunders CM, Stuckey BGA. Management of menopausal symptoms in patients with breast cancer: an evidence-based approach. *Lancet Oncol* 2005; 6: 687-695.
68. Hirschberg AL, Henneicke-von Zepelin HH, Liske E, Friede M. Clinical study of the drug safety of black cohosh on breast epithelial cell proliferation and mammographic breast density in postmenopausal women. Abstracts of free communications 0174. *Climacteric* 2005; 8: 128.
69. Hostanska K, Nisslein T, Freudenstein J, et al. Apoptosis of human prostate androgen-dependent and -independent carcinoma cells induced by an isopropanolic extract of black cohosh involves degradation of cytokeratin (CK) 18. *Anticancer Res* 2005; 25: 139-148.
70. Hostanska K, Nisslein T, Freudenstein J, et al. Cimicifuga racemosa extract inhibits proliferation of estrogen receptor-positive and negative human breast carcinoma cell lines by induction of apoptosis. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 84: 151-160.
71. Hostanska K, Nisslein T, Freudenstein J, et al. Inhibitory effect of an isopropanolic extract of black cohosh on the invasiveness of MDA-MB 231 human breast cancer cells. *In Vivo* 2007; 21: 349-356.
72. Huntley A, Ernst E. A systematic review of the safety of black cohosh. *Menopause* 2003; 10: 58-64.
73. Huntley A. The safety of black cohosh (*Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*). *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 615-623.
74. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2739-2745.
75. Jarry H, Metten M, Spengler B, et al. In vitro effects of the *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055. *Maturitas* 2003; 44: S31-S38.
76. Jarry H, Stromeier S, Wuttke W, Nahrstedt A. Petasiphenone, a phenol isolated from *Cimicifuga racemosa*, in vitro inhibits proliferation of the human prostate cancer cell line LNCaP. *Planta Med* 2007; 73: 184-187.
77. Jarry H, Thelen P, Christoffel V, et al. *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055 inhibits proliferation of the human prostate cancer cell line LNCaP. *Phytomedicine* 2005; 12: 178-182.
78. Joy D, Joy J, Duane P. Black cohosh: a cause of abnormal postmenopausal liver function tests. *Climacteric* 2008; 11: 84-88.
79. Juliá Mollá MD, García-Sánchez Y, Romeu Sarri A, Pérez-López FR. *Cimicifuga racemosa* treatment and health related quality of life in post-menopausal Spanish women. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 21-26.
80. Kaiser WD, Martin R, Schellenberg R, et al. *Cimicifuga-racemosa*-Extrakt ZE 450 bei Wechseljahrsbeschwerden Praxisstudie. *Ars Medici* 2008; 17: 771-774.
81. Kapur P, Wuttke W, Seidlova-Wuttke D. The *Cimicifuga racemosa* special extract BNO 1055 prevents hot flashes in ovariectomized rats. *Phytomedicine* 2010; 17: 890-894.
82. Kennelly EJ, Baggett S, Nuntanakorn P, et al. Analysis of thirteen populations of black cohosh for formononetin. *Phytomedicine* 2002; 9: 461-467.
83. Kretzschmar G, Nisslein T, Zierau O, Vollmer G. No estrogen-like effects of an isopropanolic extract of rhizoma *Cimicifugae racemosa* on uterus and vena cava of rats after 17 day treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 271-277.
84. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 137: 805-813.
85. Kruse SO, Löhning A, Pauli GF, et al. Fucic and Piscidic Acid esters from the rhizome of *Cimicifuga racemosa* and the in vitro estrogenic activity of fukinolic acid. *Planta Med* 1999; 65: 763-764.
86. Levitsky J, Alli TA, Wisecarver J, Sorrell MF. Fulminant liver failure associated with the use of black cohosh. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 538-539.
87. Lieberman S. A review of the effectiveness of *Cimicifuga racemosa* (black cohosh) for the symptoms of menopause. *J Womens Health* 1998; 7: 525-529.
88. Linden Hirschberg A, Edlund M, Svane G, et al. An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14: 89-96.
89. Liske E, Hänggi W, Henneicke-von Zepelin HH, et al. Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (*cimicifugae racemosa* rhizoma): A 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11: 163-174.
90. Liu J, Burdette JE, Xu H, et al. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *Food Chem* 2001; 49: 2472-2479.
91. Liu ZP, Yu B, Huo JS, et al. Estrogenic effects of *Cimicifuga racemosa* (Black cohosh) in mice and on estrogen receptors in MCF-7 cells. *J Med Food* 2001; 4: 171-178.
92. Lobo RA. Where are we 10 years after the Women's Health Initiative? *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 98: 1771-1780.
93. Löhning A, Diel P, Verspohl EJ, Winterhoff H. In vitro studies on the estrogenic and dopaminergic activity of *Cimicifuga racemosa*. *N-S Arch Pharmacol* 1999; 311: 359.
94. Löhning A, Verspohl EJ, Winterhoff H. Pharmacological studies on the dopaminergic activity of *Cimicifuga racemosa*. Workshop of the society for medicinal plant research (Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung – GA) 1999.
95. Löhning AM. Beitrag zur pharmakologischen Charakterisierung von Zubereitungen aus *Cimicifuga racemosa* Nutt., Ranunculaceae. Inaugural dissertation, conclusion. Westfälische Wilhelm-Universität Münster 1999.
96. Löhning AM. Inaugural Dissertation 1999, Conclusion.
97. Look RM, Morris KT, Homer L, et al. Randomized controlled trial of Venlafaxine versus Black cohosh as a treatment for menopausal symptoms in women with breast cancer. 2001 ASCO Annual Meeting. Abstract 2973.
98. Low Dog T, Powell KL, Weismann SW. Critical evaluation of the safety of *Cimicifuga racemosa* in menopause symptom relief. *Menopause* 2003; 10: 299-313.
99. Lüde S, Török M, Dieterle S, et al. Hepatic effects of *Cimicifuga racemosa* extract in vivo and in vitro. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 2848-2857.
100. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Amer J Obstet Gynecol* 2002; 186: 717-722.
101. Lupu R, Mehmi I, Atlas E, et al. Black cohosh, a menopausal remedy, does not have oestrogenic activity and does not promote breast cancer cell growth. *Int J Oncol* 2003; 23: 1407-1412.
102. Mahady G, Low Dog T, Sarma ND, Giancaspori GI. Suspected black cohosh hepatotoxicity-causality assessment versus safety signal. *Maturitas* 2009; 64: 139-140.
103. Mahady GB, Fabricant D, Chadwick LR, Dietz B. Black cohosh: an alternative therapy for menopause? *Nutr Clin Care* 2002; 5: 283-289.
104. Mahady GB, Low Dog T, Barrett ML, et al. United States Pharmacopeia review of the black cohosh case reports of hepatotoxicity. *Menopause* 2008; 15: 628-638.
105. Mahady GB. Black Cohosh (*Actaea/Cimicifuga racemosa*) Review of the clinical data for safety and efficacy in menopausal symptoms. *Treat Endocrinol* 2005; 4: 177-184.
106. Meyer S, Vogt T, Obermann EC, et al. Cutaneous pseudolymphoma induced by *Cimicifuga racemosa*. *Dermatology* 2007; 214: 94-96.
107. MhRA. Menoherb film-coated tablets. Available at: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/1-unit1/documents/websiterecources/con2032094.pdf>.

108. Mielnik J. Extracts of *Cimicifuga racemosa* in the treatment of neurovegetative symptoms in women in the perimenopausal period. *Maturitas* 1997; 27: 215.
109. Minciullo PL, Saija A, Patafi M, et al. Muscle damage induced by black cohosh (*Cimicifuga racemosa*). *Phytomedicine* 2006; 13: 115-118.
110. Munoz GH, Pluchino S. *Cimicifuga racemosa* for the treatment of hot flashes in women surviving breast cancer. *Maturitas* 2003; 44: S59-S65.
111. Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, Facchinetti F. Efficacy of *Cimicifuga racemosa* on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20: 30-35.
112. Nasr A, Nafeh H. Influence of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) use by postmenopausal women on total hepatic perfusion and liver functions. *Fertil Steril* 2009; 92: 1780-1782.
113. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes. Systemic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057-2071.
114. Ness J, Aronow WS, Beck G. Menopausal symptoms after cessation of hormone replacement therapy. *Maturitas* 2006; 53: 356-361.
115. Nesselhut T, Liske E. Pharmacological measures in postmenopausal women with an isopropanolic aqueous extract of *Cimicifuga racemosa* rhizoma. *Menopause* 1999; 6: 8.
116. Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, et al. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy or placebo. *Ann Intern Med* 2006; 145: 869-879.
117. Nisbet BC, O'Connor RE. Black cohosh-induced hepatitis. *Del Med J* 2006; 79: 441-444.
118. Nisslein T, Freudenstein J. Coadministration of the aromatase inhibitor formestane and an isopropanolic extract of black cohosh in a rat model of chemically induced mammary carcinoma. *Planta Med* 2007; 73: 318-322.
119. Nisslein T, Freudenstein J. Concomitant administration of an isopropanolic extract of black cohosh and tamoxifen in the in vivo tumor model of implanted RUCa-I rat endometrial adenocarcinoma cells. *Toxicol Lett* 2004; 150: 271-275.
120. Nisslein T, Freudenstein J. Effects of an isopropanolic extract of *Cimicifuga racemosa* on urinary crosslinks and other parameters of bone quality in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2003; 21: 370-376.
121. Nisslein T, Freudenstein J. Prepubertal treatment with black cohosh attenuates pathogenicity in the DMBA rat model of mammary carcinoma. *Climacteric* 2002; 6: 8.
122. Nisslein T, Freudenstein J. Synergistic effects of black Cohosh and Tamoxifen in an animal model of mammary carcinoma. *Maturitas* 2003; 44: 83-166.
123. Nisslein T, Koetter U, Freudenstein J. In vitro binding of an isopropanolic extract of black cohosh to selected central nervous receptors. *Maturitas* 2006; P03.02.
124. Nuntanakorn P, Jiang B, Einbond LS, et al. Polyphenolic constituents of *Actaea racemosa*. *J Nat Prod* 2006; 69: 314-318.
125. O'Connor AM, Merel NH, Te HS, Cohen SM. A case of autoimmune hepatitis associated with the use of black cohosh. *AJG* 2003, Abstract 5165.
126. Oktem M, Eroglu D, Karahan HB, et al. Black cohosh and Fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized trial. *Adv Ther* 2007; 24: 448-461.
127. Omer-Adam MA, Zieg H, Volk RB, et al. Quantification of characteristic marker substances in various *Cimicifuga racemosa* products and evaluation of their effects on MCF-7 cell proliferation. *Planta Med* 2008; 74: 214.
128. Osmer R, Friede M, Liske E, et al. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1074-1083.
129. Osmer R, Kraft K. Phytotherapie bei Wechseljahrsbeschwerden. *Pharm Unserer Zeit* 2004; 33: 384-391.
130. Overk CR, Yao P, Chen S, et al. High-content screening and mechanism-based evaluation of estrogenic botanical extracts. *Comb Chem High Throughput Screen* 2008; 17: 283-293.
131. Palacio C, Masri G, Mooradian AD. Black cohosh for the management of menopausal symptoms; A systematic review of clinical trials. *Drugs Aging* 2009; 26: 23-36.
132. Patel NM, Derkits RM. Possible increase in liver enzymes secondary to Atorvastatin and black cohosh administration. *J Pharmacy Practice* 2007; 20: 341-346.
133. Peng L, Wang B, Ren P. Reduction of MTT by flavonoids in the absence of cells. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2005; 45: 108-111.
134. Piersen CE. Phytoestrogens in botanical dietary supplements: implications for cancer. *Integr Cancer Ther* 2003; 2: 120-138.
135. Pivonello R, Ferone D, Lombardi G, et al. Novel insights in dopamine receptor physiology. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 13-21.
136. Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL, et al. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2836-2841.
137. Pockaj BA, Loprinzi CL, Sloan JA, et al. Pilot evaluation of black cohosh for the treatment of hot flashes in women. *Cancer Invest* 2004; 22: 515-521.
138. Popp M, Schenk R, Abel G. Cultivation of *Cimicifuga racemosa* (L.) nuttal and quality of CR extract BNO 1055. *Maturitas* 2003; 44: S1-S7.
139. Powell SL, Gödecke T, Nikolic D, et al. In vitro serotonergic activity of black cohosh and identification of Na-Methylserotonin as a potential active constituent. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 11718-11726.
140. Rachoń D, Vortherms T, Seidlová-Wuttke D, et al. Effects of black cohosh extract on body weight gain, intra-abdominal fat accumulation, plasma lipids and glucose tolerance in ovariectomized Sprague-Dawley rats. *Maturitas* 2008; 60: 209-215.
141. Raus K, Brucker C, Gorkow C, et al. First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (*Actaea* or *Cimicifuga racemosa* extract) CR BNO 1055. *Menopause* 2006; 13: 678-691.
142. Reame NE, Lukacs JL, Padmanabhan V, et al. Black cohosh has central opioid activity in postmenopausal women: Evidence from naloxone blockade and positron emission tomography neuroimaging. *Menopause* 2008; 15: 832-840.
143. Rebbeck TR, Troxel AB, Norman S, et al. A retrospective case-control study of the use of hormone-related supplements and association with breast cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 1523-1528.
144. Reed SD, Newton KM, LaCroix AZ, et al. Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized, placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. *Menopause* 2008; 15: 51-58.
145. Rhyu MR, Lu J, Webster DE, et al. Black cohosh (*Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*) behaves as a mixed competitive ligand and partial agonist at the human mu opiate receptor. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 9852-9857.
146. Rice S, Amon A, Whitehead SA. Ethanolic extracts of black cohosh (*Actaea racemosa*) inhibit growth and oestradiol synthesis from oestrone sulphate in breast cancer cells. *Maturitas* 2007; 56: 359-367.
147. Rockwell S, Liu Y, Higgins SA. Alteration of the effects of cancer therapy agents on breast cancer cells by the herbal medicine black cohosh. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90: 233-239.
148. Rotem C, Kaplan B. Phyto-female complex for the relief of hot flashes, night sweats and quality of sleep: Randomized, controlled, double-blind pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 117-122.
149. Ruhlen RL, Haubner J, Tracy JK, et al. Black cohosh does not exert an estrogenic effect on the breast. *Nutr Cancer* 2007; 59: 269-277.
150. Schäfer E, Petrini L. Clinical Trial Report BI Trial No. 563.2 (22314), 2005. A 12 week, double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter trial to assess efficacy and safety of Menofem®/Klimadynon® film-coated tablets (40 mg/day) in postmenopausal women suffering from climacteric symptoms.
151. Schulz V. Wechseljahresbeschwerden: Verwirrende US-Studie stellt Wirksamkeit von *Cimicifugawurzel-Extrakt* infrage. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2007; 28: 73-75.
152. Seidlova-Wuttke D, Eder N, Stahnke V, et al. *Cimicifuga racemosa* and its triterpene-saponins prevent the Metabolic Syndrome and deterioration of cartilage in the knee joint of ovariectomized rats by similar mechanisms. *Phytomedicine* 2012; 19: 846-853.
153. Seidlova-Wuttke D, Hesse O, Jarry H, et al. Evidence for selective-estrogen receptor modulator activity in a black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) extract: comparison with estradiol-17b. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 351-362.

154. Seidlová-Wuttke D, Jarry H, Becker T, et al. Pharmacology of *Cimicifuga racemosa* extract BNO1055 in rats: bone, fat and uterus. *Maturitas* 2003; 44: S39-S50.
155. Seidlová-Wuttke D, Pitzel L, Thelen P, et al. Inhibition of 5α -reductase in the rat prostate by *Cimicifuga racemosa*. *Maturitas* 2006; 55S: S75-S82.
156. Seidlova-Wuttke D, Stecher G, Kammann M, et al. Osteoprotective effects of *Cimicifuga racemosa* and its triterpene-saponins are responsible for reduction of bone marrow fat. *Phytomedicine* 2012; 19: 855-860.
157. Seidlová-Wuttke D, Stürmer KM, Stürmer EK, et al. Contrasting effects of estradiol, testosterone and of a black cohosh extract on density. Mechanical properties and expression of several genes in the metaphysis of the tibia and on fat tissue of orchidectomized rats. *Maturitas* 2006; 55S: S64-S74.
158. Seidlová-Wuttke D, Thelen P, Wuttke W. Inhibitory effects of a black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) extract on prostate cancer. *Planta Med* 2006; 72: 521-526.
159. Seidlová-Wuttke D, Jarry H, Pitzel L, et al. Effects of estradiol-17beta, testosterone and a black cohosh preparation on bone and prostate in orchidectomized rats. *Maturitas* 2005; 51: 177-186.
160. Shike M, Doane AS, Russo L, et al. The effects of soy supplementation on gene expression in breast cancer: a randomized placebo-controlled study. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: 1-12.
161. Simpson B. Hot flash pharmacotherapy in breast cancer survivors: a literature review. *CPI/RPC* 2004; 137: 36-45.
162. Sluijs van der CP, Bensoussan A, Chang S, Baber R. A randomized placebo-controlled trial on the effectiveness of an herbal formula to alleviate menopausal vasomotor symptoms. *Menopause* 2009; 16: 336-344.
163. Spangler L, Newton KM, Grothaus LC, et al. The effects of black cohosh therapies on lipids, fibrinogen, glucose and insulin. *Maturitas* 2007; 57: 195-204.
164. Steindl H. Report on supplementary data analyses of study KLI-DF-1, 2005. Double-blind dose/response study comparing Klimadynon® with conjugated oestrogens in women suffering from menopausal complaints. *Bionorica AG, Neumarkt*.
165. Stoll W. Englische Fassung. Heft 1 1987; 2-5.
166. Stoll W. Phytotherapeutikum beeinflusst atrophisches Vaginalepithel [Phytotherapeutikum beeinflusst atrophisches Vaginalepithel. Double blind study – *Cimicifuga* vs. estrogenic substances]. *Tpk Therapeutikon Sonderdruck Heft* 1987; 1: 2-15.
167. Stolze H. Der andere Weg, klimakterische Beschwerden zu behandeln. [An alternative to treat menopausal complaints]. *Gyne, Fachzeitung für praktische Frauenheilkunde und allgemeine Medizin* 1/82; Sonderdruck Januar 1982.
168. Stromeier S, Petereit F, Nahrstedt A. Phenolic esters from the rhizomes of *Cimicifuga racemosa* do not cause proliferation effects in MCF-7 Cells. *Planta Med* 2005; 71: 495-500.
169. Stromeier S, Teigeler T, Nahrstedt A. Effects on proliferation of MCF-7 -cells by phenolic compounds from the rhizomes of *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. *WWU Münster* 2003.
170. Stute P, Nisslein T, Götte M, et al. Effects of black cohosh on estrogen biosynthesis in normal breast tissue in vitro. *Maturitas* 2007; 57: 382-391.
171. Talorete TPN, Bouaziz M, Sayadi S, Isoda H. Influence of medium type and serum on MTT reduction by flavonoids in the absence of cells. *Cytotechnology* 2006; 52: 189-198.
172. Teschke R, Bahre R, Fuchs J, Wolff A. Black cohosh hepatotoxicity: quantitative causality evaluation in nine suspected cases. *Menopause* 2009; 16: 956-965.
173. Teschke R, Bahre R, Genthner A, et al. Suspected black cohosh hepatotoxicity – challenges and pitfalls of causality assessment. *Maturitas* 2009; 63: 1-13.
174. Teschke R, Schwarzenboeck A, Hennermann KH. Causality assessment in hepatotoxicity by drugs and dietary supplements. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 758-766.
175. Teschke R, Schwarzenboeck A. Suspected hepatotoxicity by *Cimicifuga racemosa* rhizoma (black cohosh, root): critical analysis and structured causality assessment. *Phytomedicine* 2009; 16: 72-84.
176. Teschke R. Hepatotoxicity by drugs and dietary supplements: safety perspectives on clinical and regulatory issues. *Ann Hepatol* 2009; 8: 184-195.
177. Thomsen M, Schmidt M. Hepatotoxizität durch *Cimicifuga racemosa*? *Zeitschrift für Phytotherapie* 2003; 24: 11-14.
178. USP 32, The United States Pharmacopeia NF 27, Vol. 1, The National Formulary, Black Cohosh, 32. Revision 2009; 986-990
179. Viereck V, Emons G, Wuttke W. Black cohosh: just another phytoestrogen? *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 214-221.
180. Viereck V, Emons G, Wuttke W. Black cohosh: just another phytoestrogen? *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 214-221.
181. von Schoultz B, Henneicke-von Zepelin HH, Liske E, et al. Klinische Studie zur Arzneimittelsicherheit von Remifemin® hinsichtlich Brustepithelzell-Proliferation und mammographischer Brustgewebisdichte bei postmenopausalen Frauen. *Kongress der Deutschen Menopause Gesellschaft* 2005; 17 und 18 Juni 2005, Münster.
182. Vorberg G. Therapie klimakterischer Beschwerden. *ZFA, Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 1984; 60: 626-629.
183. Walji R, Boon H, Guns E, et al. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* [L.] Nutt.): safety and efficacy for cancer patients. *Support Care Cancer* 2007; 15: 913-921.
184. Wang X, Ge J, Wang K, et al. Evaluation of MTT assay for measurement of emodin-induced cytotoxicity. *Assay Drug Dev Technol* 2006; 4: 203-207.
185. Warnecke G. Beeinflussung klimakterischer Beschwerden durch ein Phytotherapeutikum. *Med Welt* 1985; 36: 871-874.
186. Whiting PW, Clouston A, Kerlin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *Med J Aust* 2002; 177: 432-435.
187. Winterhoff H, Spengler B, Christoffel V, et al. *Cimicifuga* extract BNO 1055: reduction of hot flushes and hints on antidepressant activity. *Maturitas* 2003; 44: 51-58.
188. Woo KC, Park YS, Jun DJ, et al. Phytoestrogen cimicifugoside-mediated inhibition of catecholamine secretion by blocking nicotinic acetylcholine receptor in bovine adrenal chromaffin cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309: 641-649.
189. Workshop on the Safety of Black Cohosh in Clinical Studies. *National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, November 22, 2004*.
190. Wuttke W, Jarry H, Haunschild J, et al. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (*Cimicifuga* or *Actaea racemosa*). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 139: 302-310.
191. Wuttke W, Gorkow C, Seidlova-Wuttke D. 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* 2006; 13: 185-196.
192. Wuttke W, Jarry H, Backer T, et al. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? *Maturitas* 2003; 44: S9-S20.
193. Wuttke W, Jarry H, Becker T, et al. Phytoöstrogene – eine Alternative zur Standardhormonersatztherapie? *Der Gynäkologe* 2002; 35: 1007-1020.
194. Wuttke W, Jarry H, Becker T, et al. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? *Maturitas* 2003; 44: 9-20.
195. Wuttke W, Jarry H, Westphalen S, et al. Phytoestrogens for hormone replacement therapy? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 83: 133-147.
196. Wuttke W, Rauš K, Gorkow C. Efficacy and tolerability of the Black cohosh (*Actaea racemosa*) ethanolic extract BNO 1055 on climacteric complaints: A double-blind, placebo- and conjugated estrogens-controlled study. *Maturitas* 2006; 55S: S83-S91.
197. Wuttke W, Rimolde G, Christoffel J, et al. Plant extracts for the treatment of menopausal women: Safe? *Maturitas* 2006; 55S: S92-S100.
198. Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The *Cimicifuga* preparation BNO1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003; 44: S67-S77.
199. Zava DT, Dollbaum CM, Blen M. Estrogen and progestin bioactivity of foods, herbs, and spices. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217: 369-378.
200. Zierau O, Bodinet C, Kolba S, et al. Antiestrogenic activities of *Cimicifuga racemosa* extracts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 80: 125-130.