



RISICOBEOORDELING ZILVERKAARS

Risicobeoordeling aangevraagd door: Jacqueline Castenmiller (NVWA, directie BuRO)
Datum aanvraag: 12-12-2012
Datum risicobeoordeling: 25-01-2013
Opsteller(s) risicobeoordeling: Gitte Tiesjema (RIVM)
Toetser(s) risicobeoordeling: Marcel Mengelers, Suzanne Jeurissen (RIVM)
Kennisvraag: 9.1.30 Ad hoc vragen NVWA
Tijdschrijfnummer: V/090130/01/CF

Onderwerp en vraagstelling

In Nederland zijn verschillende producten op de markt die extracten van de wortelstok van zilverkaars bevatten. Er zijn echter aanwijzingen dat zilverkaars mogelijk levertoxiciteit kan veroorzaken. NVWA-BuRO vraagt het RIVM daarom een risicobeoordeling uit te voeren voor zilverkaars.

Inleiding

Cimicifuga racemosa (L) Nutt., rhizoma, ook bekend onder de namen *Actaea racemosa*, zilverkaars, vrouwenwortel en in het Engels black cohosh (blackcohosh) behoort tot de familie van de ranonkelachtigen. Het is een van oorsprong Noord-Amerikaanse plant met gedeelde bladeren en minuscule, meestal witte bloemen die gegroepeerd zijn op lange, smalle trossen.

Extracten van de wortelstok van zilverkaars worden oraal gebruikt als kruidengeneesmiddel of kruidensupplement voor de behandeling van neurovegetatieve menopauzale klachten zoals opvliegers en zweten. In meerdere Europese landen zijn er geautoriseerde kruidengeneesmiddelen met zilverkaars op de markt, zowel als capsules, tabletten en vloeistof. In Duitsland zijn dergelijke producten al op de markt sinds 1940. Sommige kruidengeneesmiddelen met zilverkaars worden, behalve bij menopauzale klachten, ook aanbevolen bij menstratieklachten. Volgens de Duitse Commissie E monografie en het Europees Bureau voor de Geneesmiddelenbeoordeling (EMA) komt de aanbevolen maximale dagelijkse dosering van de gebruikte extracten overeen met 40 mg van de wortel van het kruid¹, met een maximale gebruiksduur van 6 maanden. De meeste producten worden afgeraden bij zwangerschap en borstvoeding. Sommige producten worden ook afgeraden aan personen jonger dan 18 jaar, bij (hormoon afhankelijke) borst- en/of baarmoederkanker, bij afwijkende leverfunctie of bij hypersensitiviteit voor de actieve stof (EMA, 2010b). Daarnaast meldt de EMA dat zilverkaars (in combinatie met andere kruiden) in de Verenigde Staten door een groot deel van de verloskundigen gebruikt wordt om de bevalling op te wekken en dat er in Engeland een traditioneel product op basis van zilverkaars gebruikt wordt bij reumatische pijn (EMA, 2010b). In Nederland zijn alleen homeopathische geneesmiddelen op basis van zilverkaars geregistreerd. Deze 22 producten (vloeistof en tabletten) hebben geen specifieke therapeutische indicatie (CBG, 2013). Daarnaast zijn er in Nederland, verschillende voedingssup-

¹ Omschreven door Commission E als "extracts with alcohol 40 -80 percent (v/v) corresponding to 40 mg of drug"

plementen met zilverkaars verkrijgbaar, met dezelfde indicaties als hierboven beschreven.

De dagelijkse dosering die wordt aanbevolen voor diverse tabletten die momenteel² via Nederlandstalige internetsites verkrijgbaar zijn, kan oplopen tot wel 480 mg extract (zie tabel 1). Deze producten zijn allemaal bedoeld om menopauzale klachten te verminderen en zullen dus enkel door vrouwen gebruikt worden.

Tabel 1. Diverse supplementen met zilverkaars, verkrijgbaar via Nederlandstalige internetsites.

Naam product	Tabletdosis (zilverkaars extract)	Extract*	Maximaal aanbevolen dagelijkse dosis
Swanson condition specific hormone essentials	50 mg	2,5% triterpene glycosiden	150 mg
Swanson condition specific menopause essentials	30 mg	2,5% triterpene glycosiden	120 mg
Women's support Vitavi-va	160 mg	2,5% extract	320 mg
Good 'n Natural Zilverkaars (De Tuinen)	40 mg	2,5% extract	160 mg
Vitototaal Zilverkaars	240 mg	Minimaal 15% cimicifugine ³	480 mg
Ymea	40 mg	?	80 mg
Ymea totaal	40 mg	?	80 mg

* Volgens EMA bevatten de kruidengeneesmiddelen 4-7% triterpene glycosiden (EMA, 2010b).

Zilverkaars komt niet voor op de Generally Recognized as Safe (GRAS) list van de U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Alcoholische extracten (40-60% v/v) van zilverkaars zijn goedgekeurd door de Duitse Commission E voor gebruik bij premenstruele klachten, dysmenorroe en menopauzale neurovegetatieve klachten, in een dosering overeenkomend met 40 mg/dag^{Error! Bookmark not defined.} en voor een maximale periode van 6 maanden (Commission E, 1989). Het is niet bekend waar deze dosering op gebaseerd is.

In Denemarken wordt zilverkaars al sinds 1995 op de 'Drogelisten' aangemerkt als "niet acceptabel". De conclusie dat zilverkaars uit gezondheidsoogpunt zorgwekkend was, was onder andere gebaseerd op het feit dat er weinig zicht was op de bestanddelen van de plant en dat er diverse uit toxicologisch oogpunt zorgwekkende effecten waren beschreven van de wortel (bijvoorbeeld het optreden van een vertraagd hartritme, trillingen, duizeligheid en een verlaagde bloeddruk). De Deense dienst voor veterinaire zaken en levensmiddelen heeft zilverkaars in 2009 opnieuw beoordeeld, en kwam wederom tot de conclusie dat er geen gegevens beschikbaar zijn die het mogelijk maken om een dosis te bepalen waaronder het gebruik van de wortel van zilverkaars in voedingssupplementen geen gezondheidsbezwaren met zich meebrengt (Pilegaard, 2009).

De EMA heeft in 2006 een waarschuwing uitgegeven dat het gebruik van zilverkaars kan leiden tot ernstige levertoxiciteit. In 2007 adviseerde de EMA patiënten om te stoppen met het innemen van de wortel en direct contact op te nemen met een arts bij het optreden van symptomen die kunnen wijzen op leverbeschadiging (d.w.z. vermoeidheid, verminderde eetlust, gele huid en ogen en ernstige buikpijn met misselijkheid of braken of

² Peildatum 23-01-2013

³ Cimicifugine is een fyto-oestrogeen bestanddeel van zilverkaars.

donkere urine). Daarnaast werd aan artsen geadviseerd om bij patiënten na te gaan of zij producten met zilverkaars gebruiken (EMA, 2007). In 2010 heeft de EMA zilverkaars beoordeeld in het kader van Artikel 10a (well-established use) van de (gewijzigde) Richtlijn 2001/83/EG.

De EMA concludeert dat voor 'menopauzale klachten' de indicatie 'langdurig gebruik en ervaring' op zijn plaats is voor zilverkaars. Echter, gezien de mogelijke oestrogene werking en de mogelijke risico's op levertoxiciteit en uitzaaiingen bij kanker zouden producten met zilverkaars vanwege veiligheidsredenen bij voorkeur onder supervisie van een arts gebruikt moeten worden, en niet als zelfmedicatie ('over the counter', OTC). Omdat een OTC indicatie een vereiste is voor registratie als traditioneel kruidengeneesmiddel, komen producten met zilverkaars dus, ondanks de indicatie 'langdurig gebruik en ervaring' hier niet voor in aanmerking. De EMA is van mening dat de risico's van zilverkaars geminimaliseerd kunnen worden door adequate etikettering van kruidengeneesmiddelen (gebruiksduur, contra-indicaties en speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor gebruik)⁴ (EMA, 2010b). De voorliggende risicobeoordeling is gebaseerd op de beoordelingen van Duitsland, Denemarken en de EMA, aangevuld met een beperkte literatuurstudie.

Werkzaamheid

EMA geeft aan dat er 3 verschillende extracten van de wortelstok van zilverkaars gebruikt worden als basis voor kruidengeneesmiddelen die op dit moment 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 3 groepen stoffen: cycloartenale triterpenen (40 tot 70 mg triterpene glycosiden/g kruid), fenolen en flavonoïden (EMA, 2010b).

Meerdere studies laten een positief effect op menopauzale klachten zien (Natural standard, 2013). Het is echter onduidelijk welke bestanddelen van zilverkaars verantwoordelijk zijn voor de vermeende oestrogene effecten. Daarnaast zijn de aanwezige data in zowel *in vitro* studies als in klinische studies tegenstrijdig en niet voldoende om met zekerheid te concluderen dat zilverkaars inderdaad een (directe) oestrogene werking heeft. (EMA, 2010b). De wortel van zilverkaars bevat 15-20% cimicifugine (Hagers), een fyto-oestrogene stof. De werkzaamheid van zilverkaars is niet verder beoordeeld in dit advies.

Toxicologie

Er zijn slechts zeer beperkte toxiciteitsstudies met zilverkaars beschikbaar.

De wortel van zilverkaars bevat onder andere het quinolizidine alkaloïde cytisine, wat bekend is als een significant toxisch bestanddeel van Gewone Goudenregen (Pilegaard, 2009).

Acute en chronische toxiciteit

Chronische toxiciteit werd niet gezien bij een dosis van 500 mg/kg lg voor 27 weken in ratten, of een dosis van 400 mg/kg lg voor 26 weken in honden (Firenzuoli, 2010).

⁴ De EMA stelt de volgende formuleringen voor:

- If the symptoms persist during the use of the medicinal product, a doctor or a pharmacist should be consulted. Cimicifuga should not be taken for more than 6 months without medical advice'.
- Patients with a history of liver disorder should take Cimicifuga preparations with caution. Patients should stop taking Cimicifuga preparations and consult their doctor immediately if they develop signs and symptoms suggestive of liver injury (tiredness, loss of appetite, yellowing of skin and eyes or severe upper stomach pain with nausea and vomiting, or dark urine),
- Patients who have been treated or who are undergoing treatment for breast cancer or other hormone-dependent tumours should not use Cimicifuga preparations without medical advice.
- Women of childbearing potential should consider using effective contraception during treatment.
- If other adverse reactions not mentioned above occur, a doctor or a pharmacist should be consulted.

In humane studies met zilverkaars worden maar weinig bijwerkingen genoemd, zoals duizeligheid, misselijkheid, hoofdpijn, overgeven, vertraagde hartslag (bradycardie), zweeten en visuele stoornissen. Het is niet bekend bij welke doseringen deze bijwerkingen zijn opgetreden (Natural Standard, 2013). Er zijn huidreacties (netelroos, jeuk, huiduitslag), oedeem (in het gezicht en perifeer) en maagdarmklachten (dyspepsie en diarree) gerapporteerd (EMA, 2010b).

Daarnaast zijn er echter meerdere meldingen van levertoxiciteit bij patiënten die producten met zilverkaars gebruiken gerapporteerd (zie onder).

Mutageniteit en carcinogeniteit

De hoeveelheid informatie over de mutageniteit en carcinogeniteit van zilverkaars is te gering om een definitieve conclusie te trekken. In een Ames test werd geen mutagene activiteit gevonden. De test voldoet echter niet aan de huidige criteria. (EMA, 2010b). In *in vitro* studies met humane (borstkanker)cellijnen werden geen effecten gevonden op de groei. Dit wordt echter tegengesproken door andere *in vitro studies*. Bij transgene muizen (vrouwjes) die een zilverkaars extract toegediend kregen via het dieet, was het percentage dieren met uitgezaaide longtumoren op het moment van necropsie echter hoger dan in controle dieren. Er was echter geen verschil in latentie of ontwikkeling van primaire borsttumoren (EMA, 2010a en b).

Er is één geval gemeld van een goedaardig huidgezwel gerelateerd aan het gebruik van zilverkaars. Het staken van zilverkaars resulteerde in complete remissie (Natural Standard, 2013).

Reproductietoxiciteit

Er zijn geen gegevens over mogelijke effecten van zilverkaars op de zwangerschap of ontwikkeling van kinderen jonger dan 12 jaar (EMA, 2010b).

Levertoxiciteit

In vitro data en dierstudies

Een *in vitro* studie met een extract van zilverkaars (op ethanolbasis, gestandaardiseerd op $\geq 6\%$ triterpeen glycoside) 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). Eenzelfde extract resulteerde na orale toediening in ratten (21 dagen) in microvesiculaire leververvetting bij een dosering van 1000 mg/kg lg (Lüde, 2007).

Een andere orale studie in ratten (30 dagen 300 mg/kg lg) met een extract van zilverkaars (extractiemiddel ethanol, gestandaardiseerd op 2-5% triterpeen glycoside) liet echter geen morfologische veranderingen in de lever zien (Pilegaard, 2009).

Humane studies

Het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling (EMA) heeft in 2007 een kritische evaluatie uitgevoerd van 42 gevallen van leverbeschadiging die zijn gepubliceerd in de wetenschappelijke literatuur en in verslagen van bijwerkingen die zijn ontvangen van nationale overheden. De gevallen van leverbeschadiging werden beoordeeld aan de hand van de RUCAM score⁵. Alle case studies waren slecht gedocumenteerd volgens EMA. In een aantal gevallen hadden de leverbeschadigingen een andere oorzaak of was de beschrijving te summier om een conclusie te kunnen trekken. Volgens EMA was in slechts twee gevallen de inname van de wortel van zilverkaars waarschijnlijk de oorzaak van leverbeschadigingen en in drie gevallen een mogelijke oorzaak (EMA, 2007). Dit betreft de volgende gevallen:

1. Een geval van hepatocellulaire leverschade, waarbij de 'time of onset' overeenkomt met de blootstelling aan zilverkaars (dosering van 80 mg/dag) (RUCAM score 4: *mogelijk verband*)
2. Een geval van verhoogde leverenzymactiviteit wijzend op milde leverschade, 5 weken na de start van de inname van zilverkaars (dosering niet vermeld) in een patiënt met leverziekte (van onbekende oorzaak). De patiënt gebruikte echter ook andere medicatie, die mogelijk invloed had op de leverenzymen (RUCAM score 5: *mogelijk verband*)
3. Een geval van leverfalen in een 54-jarige vrouw die 1000 mg zilverkaars per dag innam gedurende enkele maanden. Biochemische markers voor leverziekte waren negatief. De vrouw gebruikte echter ook andere medicatie en 1-2 glazen wijn per dag, wat mogelijk invloed had op de lever (RUCAM score 3: *mogelijk verband*)
4. Een geval van hepatocellulaire leverschade, waarbij de 'time of onset' overeenkomt met de blootstelling aan zilverkaars (dosering onbekend) (RUCAM score 7: *waarschijnlijk verband*)
5. Een geval van autoimmuun hepatitis, waarbij de 'time of onset' overeenkomt met de blootstelling aan zilverkaars (dosering 500 mg/dag). De patiënt gebruikte echter ook andere medicatie en alcohol, wat mogelijk invloed had op de leverenzymen (RUCAM score 6: *waarschijnlijk verband*)

Teschke en Schwarzenboeck (2009, zoals geciteerd door Pilegaard, 2009) hebben 3 van de door het EMA onderzochte gevallen opnieuw geanalyseerd (waaronder de twee die door het EMA als waarschijnlijk werden beoordeeld) en kwamen tot de beoordeling dat er geen verband kan worden aangetoond tussen de inname van de plant en leverbeschadigingen. Betz et al. (2009, zoals geciteerd door Pilegaard, 2009) verwijzen naar verdere gevallen van leverbeschadigingen bij mensen die *C. racemosa* hebben ingenomen uit Australië (16 gevallen, waarbij 3 keer een levertransplantatie nodig was) (Pilegaard, 2009). Ook in deze gevallen kon, na een uitgebreide analyse, echter geen causaal verband met zilverkaars gevonden worden (Teschke, 2011).

In 2010 concludeerde EMA dat de beoordeling van Teschke en Schwarzenboeck onjuist was. In de tussentijd waren er 15 extra casestudies beoordeeld en de conclusie was dat er in totaal in 4 gevallen een waarschijnlijke samenhang is tussen de inname van zilverkaars en leverbeschadigingen en in drie gevallen een mogelijke samenhang (EMA, 2010b). Deze gevallen zijn in de EMA evaluatie echter verder niet besproken.

⁵ Roussel UCLAF causality assessment method. Methode om in te schatten of levertoxiciteit gerelateerd is aan het gebruik van een bepaald middel. Voor 7 factoren (tijdstip ontstaan, verloop, risicofactoren, gelijktijdig gebruik andere geneesmiddelen, oorzaken leverschade anders dan geneesmiddelen, beschikbare data levertoxiciteit door het middel, reactie op re-challenge) wordt een score bepaald. De totale score kan variëren tussen de -9 en +14. Bij een totale score van ≤ 0 is de levertoxiciteit niet gerelateerd aan het middel, bij een score van 1-2 is een relatie onwaarschijnlijk, bij een score van 3-5 mogelijk, bij een score van 6-8 waarschijnlijk en bij een score van >8 zeer waarschijnlijk (Benichou, 1993).

In een meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies met peri- en postmenopauzale vrouwen werd geen bewijs gevonden voor hepatotoxiciteit door het gebruik van 40-128 mg zilverkaars (isopropanol droogextract) voor 3-6 maanden (Naser, 2011).

In een follow up studie van 107 vrouwen die voor > 12 maanden 500-1000 mg/dag zilverkaars (als droog extract) hebben gebruikt, werden geen aanwijzingen voor levertoxiciteit gevonden (Firenzuoli, 2010).

Risicobeoordeling en conclusie

Er is niet veel bekend over de toxiciteit van zilverkaars. De precieze bestanddelen van de extracten die gebruikt worden in voedingssupplementen zijn niet bekend en er zijn geen goede studies naar de toxicologische effecten van zilverkaars. In een 21 dagen studie in de rat werd leververvetting gezien bij een dosis van 1000 mg/kg lg/dag, terwijl in een andere rattenstudie (van 30 dagen) geen effecten gevonden werden bij een dosering van 300 mg/kg lg/dag. Het is op basis van de beperkte toxicologische informatie niet mogelijk een dosering af te leiden waaronder het gebruik van zilverkaars veilig is.

In humane studies naar de werkzaamheid van zilverkaars worden weinig bijwerkingen vermeld en de genoemde bijwerkingen zijn niet ernstig. Het is niet bekend bij welke doseringen deze bijwerkingen zijn opgetreden. Gezien het feit dat producten met zilverkaars over de hele wereld al sinds langere tijd in grote hoeveelheid worden verkocht en er maar weinig meldingen over schadelijke effecten zijn, lijkt zilverkaars in de meeste gevallen veilig gebruikt te kunnen worden. Wel moet hierbij opgemerkt worden dat de dagelijkse dosering die wordt aanbevolen bij kruidensupplementen die momenteel op de markt zijn, in een aantal gevallen aanzienlijk hoger lijkt te zijn dan de dosering die wordt aanbevolen in de Duitse Commission E monografie en door de EMA. Omdat het niet duidelijk is wat de precieze werkzame bestanddelen van zilverkaars zijn en omdat de extracten gebruikt in de kruidengeneesmiddelen en supplementen niet goed beschreven zijn, is het echter moeilijk om de dosering van supplementen en kruidengeneesmiddelen goed met elkaar te vergelijken.

Er zijn echter drie punten van zorg met betrekking tot het gebruik van zilverkaars:

1. Er zijn aanwijzingen dat zilverkaars in zeldzame gevallen leverschade kan veroorzaken. Omdat de genoemde case studies bijna zonder uitzondering zeer slecht beschreven zijn en er veelal informatie mist over bijvoorbeeld het merk en dosis van het gebruikte product, associatie in tijd met het gebruik van zilverkaars, en gebruik van andere producten die mogelijk leverschade kunnen veroorzaken, is het moeilijk om een duidelijk verband te leggen tussen het gebruik van zilverkaars en de opgetreden leverschade. Dit geldt ook voor de gevallen waarbij de EMA concludeert dat er een *mogelijk* of een *waarschijnlijk* verband is. Op basis van de aanwezige informatie kan daarom niet met zekerheid geconcludeerd worden dat zilverkaars levertoxiciteit kan veroorzaken.
2. Daarnaast is er een muizenstudie die erop wijst dat zilverkaars de kans op uitzaaiingen bij (hormoongerelateerde) kanker vergroot. Er is niet voldoende onderzoek rond de mogelijke carcinogeniteit van zilverkaars gedaan om het risico op tumorpromotie uit te sluiten.
3. Zilverkaars heeft waarschijnlijk een oestrogene werking. Ook op dit gebied zijn de aanwezige data niet eenduidig.

Gezien de onzekerheden over de mogelijke risico's en de mogelijke oestrogene werking van zilverkaars, is het niet uit te sluiten dat vrij verkrijgbare supplementen met zilverkaars een risico voor de volksgezondheid kunnen vormen.

In navolging van de EMA worden de volgende aanbevelingen gedaan:

1. Veiligheidshalve zou zilverkaars alleen gebruikt moeten worden onder begeleiding van een arts en niet als zelfmedicatie (of als supplement).
2. Via een etiketteringsverplichting zou een waarschuwing afgegeven moeten worden voor mogelijke leverschade als gevolg van zilverkaars en zouden personen die symptomen ontwikkelen die kunnen wijzen op leverbeschadiging geadviseerd moeten worden het gebruik van zilverkaars te staken.
3. Daarnaast wordt aanbevolen om, in verband met de mogelijke oestrogene werking, via een etiketteringsverplichting een contra-indicatie op te nemen voor personen met een (verdenking op) hormoonafhankelijke borstkanker en personen onder de 18 jaar.

Met deze aanbevelingen zouden de risico's van producten met zilverkaars grotendeels ondervangen kunnen worden.

Los van de onzekerheden over de risico's en het exacte werkingsmechanisme van zilverkaars, lijkt zilverkaarsextract bij een dosering van 40 mg/dag wel menopauzale klachten te verlichten. In verschillende Europese landen zijn dan ook geregistreerde kruidengeneesmiddelen met zilverkaars verkrijgbaar. Mogelijk zouden producten met zilverkaars daarom ook in Nederland onder de Geneesmiddelenwet moeten vallen. Hiervoor is een goede beoordeling van de werkzaamheid van zilverkaars nodig.

Referenties

- Benichou C, Danan G, Flahault A. 1993. Causality assessment of adverse reactions to drugs—II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol.* 46:1331–1336
- CBG geneesmiddeleninformatiebank. (website) Geraadpleegd op 17-01-2013.
- Duitse Commission E Monografie. 1989. *Cimicifugae racemosae rhizoma*
- EMA 2007. Committee on herbal medicinal products (HMPC). Assessment of case reports connected to herbal medicinal products containing *Cimicifugae racemosae rhizoma* (Black cohosh, root).
- EMA 2010a. Committee on herbal medicinal products (HMPC). Community herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizome
- EMA 2010b. Committee on herbal medicinal products (HMPC). Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma
- Firenzuoli F, Gori L, Roberti di Sarsina P. 2010. 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.* Epub 2010 Dec 23.
- Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen
- 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.
- Naser B et al., 2011. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause* 18(4):366-75.
- Natural Standard. Black cohosh. Januari 2013.
<http://www.naturalstandard.com/databases/sports/all/blackcohosh.asp?>

- 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".
- Teschke R, Schwarzenboeck A, Schmidt-Taenzer W, Wolff A, Hennermann KH. 2011. Herb induced liver injury presumably caused by black cohosh: a survey of initially purported cases and herbal quality specifications. *Ann Hepatol.* 10:249-59.