

Traubensilberkerze (Actaea racemosa)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	3
2.1 Bezeichnung, Herkunft und Charakterisierung der arzneilich ver- wendeten Pflanzenteile	3
2.2 Inhaltsstoffe und Qualitätsanforderungen	3
2.3 Anwendungsgebiete	3
2.4 Art der Anwendung und Dosierung	4
2.5 Pharmakologische Wirkungen	4
3 Klinische Wirksamkeit	5
3.1 Antitumoröse Therapie	5
3.1.1 Leitlinien	5
3.1.2 Klinische Studien	5
3.2 Supportive/palliative Therapie	6
3.2.1 Leitlinien	6
3.2.2 Klinische Studien	6
3.2.2.1 Klimakterische Beschwerden	6
3.2.2.2 Hormonspiegel	7
3.2.2.3 Einsatz zur Prävention maligner Erkrankungen	7
4 Sicherheit	7
4.1 Unerwünschte Wirkungen	7
4.2 Kontraindikationen	8
4.3 Interaktionen	8
4.4 Sonstiges / Warnungen	9
5 Literatur	9
10 Anschriften der Experten	12
11 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten	12
12 Mitwirkung	12

Traubensilberkerze (*Actaea racemosa*)

Die Inhalte der Leitlinie wurden von CAM Cancer und dem Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie (KOKON) erarbeitet, begutachtet und freigegeben. Sie liegen auf Onkopedia in deutscher und auf dem Informationsportal von [CAM Cancer](#) in englischer Sprache vor.

Stand: Oktober 2021

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: CAM-Cancer Consortium, Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie - KOKON

Ellen Conte, Jianping Liu, Barbara Wider (Englische Originalversion: CAM-Cancer Consortium. Black cohosh (*Actaea racemosa*) [online document]. <https://cam-cancer.org/en/black-cohosh> - May 28, 2020)

Übersetzung und Ergänzungen durch KOKON - Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie

1 Zusammenfassung

Die Traubensilberkerze (*Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*) ist eine aus dem östlichen Nordamerika stammende Heilpflanze, die zur Familie der *Ranunculacea* gehört. Der Wurzelstock der Traubensilberkerze wird vor allem bei klimakterischen Beschwerden wie z. B. Hitzewallungen eingesetzt. Da Frauen mit einer Brustkrebs-Vorgeschichte häufig unter klimakterischen Beschwerden als Folge der Krebsbehandlung leiden, ist diese Heilpflanze von Interesse. In einer systematischen Übersichtsarbeit mit 14 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), sieben nicht kontrollierten Studien und fünf Beobachtungsstudien sowie einer nachfolgend veröffentlichten RCT wurde die Wirksamkeit von Präparaten aus Traubensilberkerze auf Klimakteriumsbeschwerden, Krebsrisiko und hormonelle Wirkungen bei Frauen mit oder nach einer Brustkrebserkrankung untersucht.

Supportive/palliative Therapie

- **Klimakterische Beschwerden:** In offenen oder unkontrollierten Studien waren in den Gruppen, die Präparate aus Traubensilberkerze erhalten hatten, Hitzewallungen und klimakterische Beschwerden deutlich reduziert. Diese positiven Wirkungen unterschieden sich in den RCT allerdings nicht von denen in den Placebogruppen. Die Ergebnisse ergeben damit zusammengefasst einen Hinweis, dass Präparate aus Traubensilberkerze bei klimakterischen Beschwerden keine Wirksamkeit aufweisen, die über eine Placebo-Wirkung hinausgehen. (moderate Ergebnissicherheit)
- **Hormonspiegel:** Zusammengefasst geben die klinischen Studien einen Beleg dafür, dass Traubensilberkerzepräparate keinen Einfluss auf die zirkulierenden Spiegel von Östradiol sowie follikelstimulierenden (FSH) und luteinisierenden Hormonen (LH) haben und keine östrogenartige Wirkung auf das Brustgewebe, die Gebärmutterschleimhaut- oder das Vaginalgewebe ausüben (hohe Ergebnissicherheit).

Prävention

- **Brustkrebsrisiko oder -rezidiv:** zwei Beobachtungsstudien fanden keine Zusammenhänge, eine Beobachtungsstudie fand eine Reduktion des Risikos von Brustkrebs. Die retrospektive Beobachtungsstudie, die den Einfluss von Traubensilberkerze auf das Brust-

krebs-Rezidivrisiko untersuchte gibt einen Anhaltspunkt, dass Traubensilberkerze das Risiko von Brustkrebs oder dessen Wiederauftreten nicht erhöht. Eine Schlussfolgerung zur Wirksamkeit ist aufgrund der sehr niedrigen Ergebnissicherheit nicht möglich. Die Ergebnisse aus Beobachtungsstudien geben jedoch *keinen* Hinweis darauf, dass die Einnahme von Präparaten aus Traubensilberkerze das Risiko für das Auftreten von Brustkrebs erhöht.

Trotz Fallberichten über Hepatotoxizität im Zusammenhang mit der Verwendung von Traubensilberkerze haben die Ergebnisse klinischer Studien gezeigt, dass Traubensilberkerze sicher und gut verträglich ist.

2 Grundlagen

2.1 Bezeichnung, Herkunft und Charakterisierung der arzneilich verwendeten Pflanzenteile

Die Traubensilberkerze (*Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*) ist eine Heilpflanze, die zur Familie der Hahnenfußgewächse (*Ranunculaceae*) gehört. [20] Für medizinische Zwecke werden der Wurzelstock oder die Wurzeln verwendet. Die Traubensilberkerze stammt aus dem östlichen Nordamerika und wurde traditionell von Indianern und Europäern bei Frauenkrankheiten wie z. B. chronischer Eierstockentzündung und Amenorrhoe eingesetzt [1]. Sie wurde im US-Arzneibuch erstmals 1830 unter dem Namen „Black Snakeroot“ geführt [3]. In Europa wird sie seit mehr als 40 Jahren umfangreich eingesetzt. In den 1940er-Jahren erfolgte die Einführung in Deutschland zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden, Dysmenorrhoe und klimakterischen neurovegetativen Beschwerden. In jüngerer Zeit wurde die Traubensilberkerze vor allem zur Therapie von klimakterischen Beschwerden wie z. B. Hitzewallungen eingesetzt [20]

Weitere gebräuchliche Namen: Amerikanische, Schwarze oder Wilde Schlangenzwurzel, Amerikanisches, Hohes oder staudiges Christophskraut, Frauenwurzel, Klapperschlangenkraut, Schwindsuchtwurzel, Traubenförmige Schwarzwurzel und Wanzenkraut.

2.2 Inhaltsstoffe und Qualitätsanforderungen

Der Wurzelstock oder die Wurzeln der Traubensilberkerze enthalten mehrere aktive Bestandteile, darunter Triterpenglykoside (Acetin, Cimicifugosid), Fettsäuren, Kaffeesäuren und Isoflavone. Die Traubensilberkerze wird üblicherweise als ethanolisches oder isopropanolisches Extrakt bereitgestellt und auf einen Gehalt von 2,5 % bis 5 % Tripterpenglycosid standardisiert [20].

2.3 Anwendungsgebiete

Die Traubensilberkerze wird am häufigsten bei klimakterischen Beschwerden wie z. B. Hitzewallungen, nächtlichen Schweißausbrüchen, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen eingesetzt [19]. Zudem wurde sie bei Dysmenorrhoe und gegen das prämenstruelle Syndrom eingesetzt [8]. Für Brustkrebspatientinnen ist die Traubensilberkerze möglicherweise von Interesse, da die Behandlung von Brustkrebs durch Anti-Hormon-Therapien wie z. B. Tamoxifen häufig zu einer vorzeitigen Menopause oder einer Verschlimmerung der klimakterischen Beschwerden führt [8] und da eine Hormonersatztherapie für Brustkrebspatientinnen möglicherweise nicht geeignet ist, da es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der langfristigen Anwendung von HRT und einem erhöhten Brustkrebsrisiko [29] sowie einer potenziellen Stimulation des Krebswachstums durch Hormonersatztherapie [30] gibt. Pflanzliche Präparate wie z. B. Trauben-

silberkerze werden bei der Behandlung von Hitzewallungen mitunter als Alternative zur HRT verwendet [10].

2.4 Art der Anwendung und Dosierung

Die Traubensilberkerze ist ein Nahrungsergänzungsmittel, das in der Regel in Tablettenform erhältlich ist. Die gebräuchlichste Tagesdosis beläuft sich auf 40 mg eines standardisierten Traubensilberkerzen-Extrakts (gewöhnlich standardisiert auf 1 mg oder 2,5 bis 5 % Triterpenglykoside) [19]. Obwohl 40 mg die häufigste Tagesdosis ist, wurden in Studien Dosen zwischen 40 mg und 160 mg/Tag für eine Dauer von vier Wochen bis 12 Monaten verabreicht [20].

Remifemin ist ein proprietäres kommerzielles Produkt (hergestellt von Schaper & Brümmer, Salzgitter), das in vielen klinischen Studien mit Traubensilberkerze verwendet wurde [20]. Es handelt sich um ein isopropanolisches Extrakt aus Traubensilberkerze, das auf einen Gehalt von 1 mg Triterpenen pro 20 mg Extrakt standardisiert ist [26]. Ein weiteres standardisiertes ethanolisches Traubensilberkerzen-Extrakt ist BNO 1055 (Menofem®/Klimadynon®) von BIONORICA in Neumarkt [27].

Die Traubensilberkerze hat vom *Committee on Herbal Medicinal Products* der Europäischen Arzneimittelagentur EMA eine traditionelle pflanzliche Registrierung zur Linderung von Symptomen der Wechseljahre wie z. B. Hitzewallungen, nächtliche Schweißausbrüche und vorübergehende Stimmungsschwankungen erhalten [5]. Die europäische Richtlinie zu traditionellen pflanzlichen Arzneimitteln gestatten das Registrieren pflanzlicher Medikamente als Arzneimittel, wenn diese seit mindestens 30 Jahren (davon mindestens 15 Jahre innerhalb der EU-Mitgliedsstaaten) medizinisch verwendet werden [23].

Die durchschnittlichen monatlichen Kosten für z.B. Remifemin® und weitere ähnliche Produkte beginnen bei etwa € 6.

2.5 Pharmakologische Wirkungen

Die angeführten Wirkungsmechanismen umfassen eine zentrale Wirkung auf den Hypothalamus, eine Wirkung auf die Neurotransmittersysteme, eine SERM-ähnliche Wirkung [8] und eine antiproliferative Wirkung auf Brust- und Prostatatumorzellen [39]

Eine direkte Wirkung auf den Hormonspiegel oder Östrogenrezeptor α (ER α) ist unwahrscheinlich, da mehrere klinische Studien bei der Verwendung von Traubensilberkerze keine Veränderung des Hormonspiegels inklusive Östradiol, follikelstimulierendes (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH) feststellen und keine Wirkung auf östrogenempfindliches Gewebe nachweisen konnten [8]. Die Traubensilberkerze könnte jedoch SERM-ähnliche Wirkung haben. Sie stimuliert die Knochenbildung und kann daher eine Wirkung auf den Östrogenrezeptor β (ER β) ausüben, im Gegensatz zum klassischen Östrogenrezeptor ER α [8]. ER β wird mit einer antiproliferativen Wirkung in Verbindung gebracht, was die mögliche positive Wirkung der Pflanze im Zusammenhang mit dem Brustkrebsrisiko erklären könnte [8]. Präklinische Studien haben zudem eine potenzielle antiproliferative Wirkung der Traubensilberkerze auf Brust- und Prostatatumorzellen gezeigt [39]

Die Traubensilberkerze kann auf zentrale Rezeptoren im Hypothalamus wirken, die die dessen thermoregulatorische Zentren beeinflussen, was die Wirkung gegen Hitzewallungen erklären könnte. Schließlich kann die Traubensilberkerze andere Signalwege beeinflussen, einschließlich des dopaminergen und serotonergen Systems. Insbesondere kann sie dopaminerge Rezeptoren stimulieren und 5-HT₇-Rezeptoren binden [8].

3 Klinische Wirksamkeit

Die gesamte klinische Forschung zur Traubensilberkerze im Zusammenhang mit Krebserkrankungen wurde mit Frauen mit oder nach Brustkrebserkrankungen durchgeführt. Die meisten dieser Studien sind in einer systematischen Übersicht [8] zusammengefasst. Insgesamt wurden 26 Studien aufgenommen: 14 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), sieben unkontrollierte Studien sowie fünf Beobachtungsstudien. Beurteilt wurde die Wirkung im Hinblick auf das primäre Brustkrebsrisiko oder das Wiederauftreten von Brustkrebs, die Wirkung auf Hormone und Östrogen-empfindliches Gewebe sowie die Wirksamkeit auf klimakterische Beschwerden nach einer Brustkrebsbehandlung. In der Folge wurde lediglich eine einarmige RCT zur Traubensilberkerze bei prämenopausalen Frauen mit einer Brustkrebs-Vorgeschichte erfasst [40]. Es wurden keine klinischen Studien zur Traubensilberkerze für andere Krebsarten erfasst. Es gibt viele Studien über die Traubensilberkerze in bei Populationen ohne Krebserkrankungen, die nicht im Detail berücksichtigt wurden, jedoch in anderen systematischen Übersichtsarbeiten zu finden sind (z. B. [20, 31]). Die Behandlung mit Traubensilberkerze gegen klimakterische Beschwerden zeigt in der Allgemeinbevölkerung eine ähnliche Wirksamkeit wie bei Krebserkrankungen.

Supportive/palliative Therapie

- **Klimakterische Beschwerden:** In offenen oder unkontrollierten Studien waren in den Gruppen, die Präparate aus Traubensilberkerze erhalten hatten, Hitzewallungen und klimakterische Beschwerden deutlich reduziert. Diese positiven Wirkungen unterschieden sich in den RCT allerdings nicht von denen in den Placebogruppen. Die Ergebnisse ergeben damit zusammengefasst einen Hinweis, dass Präparate aus Traubensilberkerze bei klimakterischen Beschwerden keine Wirksamkeit aufweisen, die über eine Placebo-Wirkung hinausgehen (moderate Ergebnissicherheit)
- **Hormonspiegel:** Zusammengefasst geben die klinischen Studien einen Beleg dafür, dass Traubensilberkerzepräparate keinen Einfluss auf die zirkulierenden Spiegel von Östradiol sowie follikelstimulierenden (FSH) und luteinisierenden Hormonen (LH) hat und keine östrogenartige Wirkung auf das Brustgewebe, die Gebärmutter-schleimhaut- oder das Vaginalgewebe ausübt (hohe Ergebnissicherheit).

Prävention

- **Brustkrebsrisiko oder -rezidiv:** zwei Beobachtungsstudien fanden keine Zusammenhänge, eine Beobachtungsstudie fand eine Reduktion des Risikos von Brustkrebs. Die retrospektive Beobachtungsstudie, die den Einfluss von Traubensilberkerze auf das Brustkrebs-Rezidivrisiko untersuchte gibt einen Anhaltspunkt, dass Traubensilberkerze das Risiko von Brustkrebs oder dessen Wiederauftreten nicht erhöht. Eine Schlussfolgerung zur Wirksamkeit ist aufgrund der sehr niedrigen Ergebnissicherheit nicht möglich. Die Ergebnisse aus Beobachtungsstudien geben jedoch *keinen* Hinweis darauf, dass die Einnahme von Präparaten aus Traubensilberkerze das Risiko für das Auftreten von Brustkrebs erhöht.

3.1 Antitumoröse Therapie

3.1.1 Leitlinien

-

3.1.2 Klinische Studien

-

3.2 Supportive/palliative Therapie

3.2.1 Leitlinien

Die S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung onkologischer PatientInnen in der Fassung vom Juli 2021 schreibt hierzu:

„Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von *Cimicifuga racemosa* auf die Senkung der Mortalität oder der krankheitsassoziierten Morbidität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung von *Cimicifuga racemosa* auf die Senkung der Mortalität oder Reduktion der krankheitsassoziierten Morbidität bei diesen Patienten gegeben werden.“

„Es liegen Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von *Cimicifuga racemosa* zur Senkung der therapieassoziierten Morbidität, nämlich menopausaler Symptome wie Hitzewallungen, bei Brustkrebspatientinnen vor. Der Einsatz von *Cimicifuga racemosa* kann zur Senkung von menopausalen Symptomen wie Hitzewallungen erwogen werden.“

3.2.2 Klinische Studien

3.2.2.1 Klimakterische Beschwerden

Vier RCTs, zwei unkontrollierte einarmige Studien sowie eine Beobachtungsstudie haben die Wirkung von Traubensilberkerze auf klimakterische Beschwerden bei Frauen mit einer Brustkrebs-Vorgeschichte untersucht.

Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2014 bewertete die Wirkung von Traubensilberkerze auf Hitzewallungen und fasst die Ergebnisse von drei RCTs, zwei unkontrollierten Studien und einer Beobachtungsstudie zusammen [8]. Die Ergebnisse waren gemischt; in den beiden unkontrollierten Studien und der offenen RCT wurden Verbesserungen bei Hitzewallungen durch die Traubensilberkerze vermeldet, aber weder in den beiden Placebo-kontrollierten RCTs noch in der Kohortenstudie wurde eine signifikante Wirkung festgestellt. In allen Studien wurde ein Traubensilberkerzen-Extrakt (am häufigsten Remifemin) in Tagesdosen von 20 bis 40 mg über mindestens vier Wochen verabreicht. Die Studiengrößen reichten von 23 bis 132 Frauen, die vor oder nach den Wechseljahren eine Brustkrebs-Vorgeschichte oder ein hohes Brustkrebsrisiko hatten. Bei allen Frauen traten zu Beginn der Studie Hitzewallungen auf und viele Frauen wurden mit einer endokrinen Therapie wie z. B. Tamoxifen oder Aromatase-Hemmern behandelt. Angesichts der Tatsache, dass die Placebo-kontrollierten RCTs - die beiden aussagekräftigsten dieser Studien - keinen Nutzen der Traubensilberkerze in Bezug auf den Schweregrad oder die Häufigkeit von Hitzewallungen ergaben, ist denkbar, dass der in anderen Studien ermittelte Nutzen zumindest teilweise auf den Placebo-Effekt zurückzuführen ist.

In einem 2019 veröffentlichten offenen RCT wurde die Wirkung von Remifemin mit lutenisierenden Hormonfreisetzungshormon-Analoga (LHRH-a) und einer endokrinen Therapie (Aromatase-Hemmer oder SERM) auf klimakterische Beschwerden untersucht [40]. An der Studie nahmen 85 prä-/perimenopausale Frauen mit einer Brustkrebs-Vorgeschichte teil, die über 12 Wochen in eine Gruppe mit zweimal täglich 20 mg Remifemin oder eine Kontrollgruppe randomisiert wurden. Zur Beurteilung der Symptome wurde der Kupperman Menopause Index (KMI) herangezogen, der in der mit Remifemin behandelten Gruppe zu allen Zeitpunkten (vier, acht und 12 Wochen) signifikant niedriger war als in der Kontrollgruppe. Nach 12 Wochen betrug der KMI in der Kontrollgruppe 13,12 im Vergleich zu 7,15 in der Remifemin-Gruppe ($p < 0,01$). Da diese

Studie jedoch keine Placebo-Kontrolle aufwies, kann ein Placebo-Effekt nicht ausgeschlossen werden.

3.2.2.2 Hormonspiegel

In einer systematischen Übersichtsarbeit konnte in den 17 eingeschlossenen Studien (12 RCTs, fünf unkontrollierte Studien) die die Wirksamkeit von Traubensilberkerze auf den zirkulierenden Hormonspiegel oder die Proliferation von Östrogen-empfindlichem Gewebe untersuchten, kein eindeutiger Einfluss festgestellt werden [8]. In einer weiteren offenen RCT wurde festgestellt, dass die Zugabe von Remifemin mit LHRH-a und einer endokrinen Therapie im Vergleich zum Verzicht auf Remifemin keinen Einfluss auf die FSH-, LH- oder Estradiolspiegel im Serum hatte [40]. Darüber hinaus gab es keinen Unterschied in der Dicke der Gebärmutter Schleimhaut, der Eierstockzysten oder der Gebärmuttermyome. Jedoch wies die mit Remifemin behandelte Gruppe eine höhere Inzidenz von Gebärmutterhalszysten auf (21,43 % vs. 4,65 %, $p=0,02$).

3.2.2.3 Einsatz zur Prävention maligner Erkrankungen

Die systematische Übersichtsarbeit zur Verwendung von Traubensilberkerze bei Brustkrebs schloss drei Beobachtungsstudien ein, in denen das primäre Brustkrebsrisiko bei Frauen untersucht wurde, sowie eine Beobachtungsstudie, die das Risiko eines Wiederauftretens von Brustkrebs bei Frauen mit einer entsprechenden Vorgeschichte untersuchte [8]. Die Studien wiesen ein geringes bis mäßiges Verzerrungsrisiko auf. Da es sich jedoch ausschließlich um Beobachtungsstudien handelte, können keine Schlussfolgerungen zur Kausalität gezogen werden.

Zwei dieser Beobachtungsstudien fanden keinen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Traubensilberkerze und dem primären Brustkrebsrisiko, während eine Studie im Vergleich zu Nichtanwenderinnen ein verringertes Risiko für primären Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen ergab (adjusted odds ratio = 0,47, 95 % CI = 0,27-0,82).

Bezüglich des Rezidiv-Risikos bei Frauen mit einer Brustkrebs-Vorgeschichte wurde in einer Beobachtungsstudie eine Reduktion bei Frauen festgestellt, die Traubensilberkerze einnahmen (adjusted hazard ratio = 0,75, 95 % CI = 0,63-0,89). Die Ergebnisse wurden möglicherweise durch einen höheren Tamoxifen-Einsatz in der Traubensilberkerze-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (35,8 % gegenüber 24 %) beeinflusst, doch deutet dies darauf hin, dass eine negative Wechselwirkung zwischen Traubensilberkerze und Tamoxifen unwahrscheinlich ist. Die Studie gibt einen Anhaltspunkt, dass Traubensilberkerze das Risiko von Brustkrebs oder dessen Wiederauftreten nicht erhöht. (sehr niedrige Ergebnissicherheit)

4 Sicherheit

4.1 Unerwünschte Wirkungen

Aus den veröffentlichten Daten ergibt sich ein sehr gutes Sicherheitsprofil der Traubensilberkerze. Zwei systematische Übersichtsarbeiten kamen zu dem Schluss, dass die Traubensilberkerze bei Krebspatienten ein gutes Sicherheitsprofil aufweist und ihrer Anwendung keine signifikanten Nebenwirkungen zugeschrieben werden [8, 39]. Eine weitere systematische Übersichtsarbeit zur Sicherheit von Traubensilberkerze in der Allgemeinbevölkerung erfasste 13 klinische Studien mit mehr als 2.800 Patienten [4]. Alle Studien weisen auf ein gutes Sicherheitsprofil hin: 97 % aller berichteten Nebenwirkungen waren geringgradig (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE 1-2), und bei den einzigen schwerwiegenden Nebenwirkungen wurde kein kausaler Zusammenhang mit der Traubensilberkerze festgestellt. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen einer früheren Untersuchung [18]. Jüngste klinische Studien bei der Allgemeinbevölkerung bestätigen diese Ergebnisse [28, 2, 21, 32]. Zu den geringgradigen

unerwünschten Wirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, gehören Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, Mastodynie und Gewichtszunahme [41, 16].

Nach mehreren Fallberichten über Hepatotoxizität bei der Verwendung von Traubensilberkerze haben mehrere Studien und Übersichtsarbeiten diese potenziellen Sicherheitsbedenken bewertet, jedoch in keinem Fall bestätigt. [8, 39, 24]. Eine 2008 vom Dietary Supplementary Information Expert Committee des US Pharmacopeia's Council of Experts über die Hepatotoxizität veröffentlichte systematische Überprüfung ergab, dass allen Fällen von Leberschäden eine mögliche Kausalität zugeordnet wurde, wobei es sich jeweils um keine wahrscheinliche oder sichere Kausalität handelte [22]. Bei vielen der Fallberichte handelte es sich um Kombinationsprodukte. Verunreinigungen der Präparate sowie die gleichzeitige Verabreichung bekannter hepatotoxischer Arzneimittel waren mögliche Einflussfaktoren [39]. In den acht jüngsten Arbeiten, die veröffentlichte Fallberichte über eine mögliche Hepatotoxizität der Traubensilberkerze überprüften, wurde in allen Fällen eine fehlende Kausalität in Bezug auf das pflanzliche Arzneimittel festgestellt [36, 35, 7, 17, 38, 33, 34, 37]. Die systematische Übersichtsarbeit von 2014 über die Traubensilberkerze bei Brustkrebs bewertete den Einfluss der Traubensilberkerze auf die Leberfunktion nicht systematisch, stellte für die untersuchten Studien jedoch weder einen Einfluss auf die Leberfunktion, noch Symptome fest, die auf eine beeinträchtigte Leberfunktion hindeuten [8]. Eine 2011 veröffentlichte Meta-Analyse mit fünf randomisierten doppelblinden klinischen Studien mit 1.117 Frauen, die drei bis sechs Monate lang täglich mit Traubensilberkerzen-Extrakt behandelt wurden, bewertete die Leberfunktion anhand des Gehalts an AST-, ALT- und GGT-Enzymen. Sie fand keine Hinweise darauf, dass Traubensilberkerze einen negativen Einfluss auf die Leberfunktion hat [24]. Letztlich scheint es auf der Grundlage der klinischen Studien unwahrscheinlich, dass die Traubensilberkerze einen negativen Einfluss auf die Leberfunktion hat.

4.2 Kontraindikationen

In der Literatur gibt es keine bekannten Gegenanzeigen zum Einsatz von Traubensilberkerze. Es gibt keine ausreichenden Untersuchungen für die Anwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen, weshalb die Anwendung nicht empfohlen wird [6]. Bei der Anwendung bei Personen mit einem bereits bestehenden Leberleiden kann aufgrund der zuvor beschriebenen Fallberichte Vorsicht geboten sein.

4.3 Interaktionen

Medikamentöse Interaktionen mit Traubensilberkerze wurden beruhend auf einer 2017 durchgeführten Überprüfung der Wechselwirkungen zwischen pflanzlichen Präparaten und Medikamenten insgesamt als unwahrscheinlich oder sehr begrenzt eingestuft [1].

Mehrere Studien haben potentielle Wechselwirkungen zwischen der Traubensilberkerze mit Medikamenten auf Grundlage der pharmakokinetischen Wirkung bei gesunden Freiwilligen untersucht. In einer Studie wurde über 28 Tage eine hohe Dosis Traubensilberkerze (1090 mg standardisiert auf 0,2 % Triterpenglykoside) zweimal täglich an zwölf Freiwillige verabreicht. Mithilfe von Arzneimittelsonden wurde die Wirkung auf eine Vielzahl von CYP P450-Enzymen untersucht [13]. Die Traubensilberkerze hatte keine Auswirkungen auf CYP1A2, CYP2E1 oder CYP3A4, verringerte jedoch die CYP2D6-Aktivität um 7 %. Dies wurde angesichts der geringen Aktivitätshemmung und der sehr hohen Dosis der verwendeten Traubensilberkerze als klinisch unbedeutend eingestuft. Im Rahmen einer anderen Studie wurden über 14 Tage zwei Mal täglich 40 mg Traubensilberkerze verabreicht, ohne dass eine Auswirkung auf die CYP3A4/5-Aktivität festgestellt werden konnte [11]. Es ist unwahrscheinlich, dass Traubensilberkerze sich auf PGP auswirkt, da über 14 Tage zweimal täglich 20 mg verabreichte Traubensilberkerze die Pharmakokinetik von Digoxin nicht beeinflusste [12]. Schließlich deutete eine *In-vitro-Studie* darauf hin, dass Traubensilberkerze OATP2B1 beeinflussen könnte [9], was die Wirksamkeit von Amio-

daron, Fexofenadin, Glyburid und mehreren Statinen verringern könnte. Es liegen jedoch keine klinischen Untersuchungen beim Menschen dazu vor [15]. Insgesamt geben diese Studien einen Hinweis darauf, dass Traubensilberkerze keine relevante Arzneimittel-Wechselwirkung verursacht.

In mehreren Studien (fünf klinische Studien, eine Beobachtungsstudie) wurde Traubensilberkerze neben Tamoxifen oder Aromatase-Hemmern eingesetzt [8, 40] Langzeitergebnisse wie z. B. das Wiederauftreten der Krankheit oder das Gesamtüberleben wurden nicht berichtet. In einer Beobachtungsstudie senkte die Einnahme von Traubensilberkerze das Risiko eines Brustkrebsrezidivs (HR 0,75, 95 % CI 0,63-0,89), wobei 35,8 % der Personen in der Traubensilberkerze-Gruppe und nur 24% in der Kontrollgruppe Tamoxifen einnahmen [15], so dass es einen ersten Anhaltspunkt gibt, dass Traubensilberkerze die Wirksamkeit von Tamoxifen nicht verringert.

Darüber hinaus ist angesichts der bereits angeführten pharmakokinetischen Daten eine klinisch bedeutsame Wirkung von Traubensilberkerze auf CYP2D6 (metabolisiert Tamoxifen) oder CYP3A4 (metabolisiert Aromatase-Hemmer) unwahrscheinlich [8].

4.4 Sonstiges / Warnungen

Ein 2008 vom Dietary Supplement Information Expert Committee [22] durchgeführter Sicherheitsbericht empfahl, dass Traubensilberkerzen-Produkte einen Warnhinweis in Bezug auf die Lebergesundheit und eine mögliche Hepatotoxizität enthalten sollten. Die kanadische Gesundheitsbehörde Health Canada verlangt ebenfalls den Hinweis, dass sich Personen mit einer Lebererkrankung oder aufkommenden Symptomen für Leberprobleme an einen Arzt wenden sollten [14].

5 Literatur

1. Anonymous. *Cimicifuga racemosa*. Monograph. *Alternative Medicine Review* 2003; 8(2):186-9. Asher GN, Corbett AH, Hawke RL. Common Herbal Dietary Supplement-Drug Interactions. *Am Fam Physician*. 2017;96(2):101-107. PMID:28762712
2. Bai WP, Wang SY, Liu JL, Geng L, Hu LN, Zhang ZL, Chen SL, Zheng SR. Efficacy and safety of remifemin compared to tibolone for controlling of perimenopausal symptoms. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009;44(8): 597-600. PMID:20003788
3. Blumenthal M, ed. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monograph*. 1st ed. Newton, Mass: Integrative Medicine Communications; 2000.
4. Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a systematic review of adverse events. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2008;199(5):455-66. DOI:10.1016/j.ajog.2008.05.007
5. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), European Medicines Agency. Black cohosh.
6. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/cimicifugae-rhizoma>>, updated 26th July 2018, accessed 22nd May 2020.
7. Dugoua JJ, Seely D, Perri D, Koren G, Mills E. Safety and efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol*. 2006;13(3):e257-261. PMID:17085773
8. Firenzuoli F, Gori L, Roberti di Sarsina P. Black cohosh Hepatic Safety: Follow-Up of 107 Patients Consuming a Special *Cimicifuga racemosa* rhizome Herbal Extract and Review of Literature. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:821392.

9. Fritz H, Seely D, McGowan J, et al. Black cohosh and breast cancer: a systematic review. *Integrative cancer therapies*. 2014;13(1):12-29. DOI:10.1177/1534735413477191
10. Fuchikami H, Satoh H, Tsujimoto M, Ohdo S, Ohtani H, Sawada Y. Effects of herbal extracts on the function of human organic anion-transporting polypeptide OATP-B. *Drug Metab Dispos*. 2006;34(4):577-582. DOI:10.1124/dmd.105.007872
11. Graf MC, Geller PA. Treating hot flashes in breast cancer survivors: a review of alternative treatments to hormone replacement therapy. *Clin J Oncol Nurs* 2003;7(6):637-40. DOI:10.1188/03.CJON.637-640
12. Gurley B, Hubbard MA, Williams DK, et al. Assessing the clinical significance of botanical supplementation on human cytochrome P450 3A activity: comparison of a milk thistle and black cohosh product to rifampin and clarithromycin. *J Clin Pharmacol*. 2006a;46(2):201-213. DOI:10.1177/0091270005284854
13. Gurley BJ, Barone GW, Williams DK, et al. Effect of milk thistle (*Silybum marianum*) and black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) supplementation on digoxin pharmacokinetics in humans. *Drug Metab Dispos*. 2006b;34(1):69-74. DOI:10.1124/dmd.105.006312
14. 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(5):415-426. DOI:10.1016/j.cpt.2005.01.009
15. Health Canada. Monograph: Black Cohosh - *Actea racemosa*. 2018. <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/nd-bdipsn/atReq.do?atid=black.cohosh.actee.noire&lang=eng>, accessed 23rd May 2020.
16. Henneicke-von Zepelin HH, Meden H, Kostev K, Schröder-Bernhardi D, Stammwitz U, Becher H. Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007;45(3):143-154. DOI:10.5414/cpp45143
17. Huang XF. The clinical research of Black cohosh extract in breast cancer patients with climacteric complaints. Dissertation for Master Degree of Manjing University of Chinese Medicine 2011;10- 21.
18. Huang Y, Jiang B, Nuntanakorn P, Kennelly EJ, Shord S, Lawal TO, Mahady GB. Fukinolic acid derivatives and triterpene glycosides from black cohosh inhibit CYP isozymes, but are not cytotoxic to Hep-G2 cells in vitro. *Curr Drug Saf*. 2010;5(2):118-24. DOI:10.2174/157488610790936150
19. Huntley A. The safety of black cohosh (*Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*). *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3(6):615-23.
20. Kligler B. Black cohosh. *Am Fam Physician*. 2003;68(1):114-116. PMID:12887117
21. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;2012(9):Cd007244. DOI:10.1002/14651858.CD007244.pub2
22. Li YL, Cui MH, Gao S. Efficacy of remifemin for control of climacteric symptoms. *Progress in Obstetrics and Gynecology* 2011;20(6): 462-65.
23. Mahady GB, Low Dog T, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, Marles RJ, Pellicore LS, Giancaspro GI, Sarma DN. United States Pharmacopeia review of the black cohosh case reports of hepatotoxicity. *Menopause* 2008;15(4 Pt 1):628-38. DOI:10.1097/gme.0b013e31816054bf
24. MHRA, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. **Guidance:** Herbal Medicines Granted a Traditional Herbal Registration (THR), updated 18th December 2019. Accessed 22nd May 2020.
25. Naser B, Schnitker J, Minkin MJ, de Arriba SG, Nolte KU, Osmers R. Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG, Salzgitter, Germany. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evi-

- dence by meta- analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause*. 2011;18(4):366-75. DOI:10.1097/gme.0b013e3181fcb2a6
26. Naser B, Schnitker J, Minkin MJ, de Arriba SG, Nolte KU, Osmer R. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause (New York, NY)*. 2011;18(4):366-375. DOI:10.1097/gme.0b013e3181fcb2a6
 27. Piersen CE. Phytoestrogens in botanical dietary supplements: implications for cancer. *Integr Cancer Ther* 2003; 2(2): 120-38. DOI:10.1177/1534735403002002004
 28. Popp M, Schenk R, Abel G. Cultivation of *Cimicifuga racemosa* (L.) Nuttall and quality of CR extract BNO 1055. *Maturitas* 2003; 44 (Suppl 1):S1-7. DOI:10.1016/S0378-5122(02)00343-2
 29. Ross SM. Menopause: a standardized isopropanolic black cohosh extract (remifemin) is found to be safe and effective for menopausal symptoms. *Holist Nurs Pract*. 2012;26(1):58-61. DOI:10.1097/HNP.0b013e31823d1f67
 30. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33. DOI:10.1001/jama.288.3.321
 31. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen- progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*. 2000;283(4):485-91. DOI:10.1001/jama.283.4.485
 32. Shams T, Setia MS, Hemmings R, McCusker J, Sewitch M, Ciampi A. Efficacy of black cohosh- containing preparations on menopausal symptoms: a meta-analysis. *Altern Ther Health Med*. 2010;16(1):36-44. PMID:20085176
 33. Sun NX, Jin ZJ, Jia XF, Li W. Black cohosh improves vaginal atrophy in postmenopausal women. *Academic Journal of Second Military Medical University* 2012;33(3): 339-42. DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00339
 34. Teschke R, Bahre R, Fuchs J, Wolff A. Black cohosh hepatotoxicity: quantitative causality evaluation in nine suspected cases. *Menopause*. 2009a;16(5):956-65. DOI:10.1097/GME.0b013e31819d3904
 35. Teschke R, Bahre R, Genthner A, Fuchs J, Schmidt-Taenzer W, Wolff A. Suspected black cohosh hepatotoxicity--challenges and pitfalls of causality assessment. *Maturitas*. 2009b;63(4):302-14. DOI:10.1016/j.maturitas.2009.05.006
 36. Teschke R, Schmidt-Taenzer W, Wolff A. Spontaneous reports of assumed herbal hepatotoxicity by black cohosh: is the liver-unspecific Naranjo scale precise enough to ascertain causality? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011b;20(6):567-82. DOI:10.1002/pds.2127
 37. Teschke R, Schwarzenboeck A, Schmidt-Taenzer W, Wolff A, Hennermann KH. Herb induced liver injury presumably caused by black cohosh: a survey of initially purported cases and herbal quality specifications. *Ann Hepatol*. 2011a;10(3):249-59. PMID:21677326
 38. Teschke R, Schwarzenboeck A. Suspected hepatotoxicity by *Cimicifugae racemosae* rhizoma (black cohosh, root): critical analysis and structured causality assessment. *Phytotherapy*. 2009c;16(1):72-84. DOI:10.1016/j.phymed.2008.09.009
 39. Teschke R. Black cohosh and suspected hepatotoxicity: inconsistencies, confounding variables, and prospective use of a diagnostic causality algorithm. A critical review. *Menopause*. 2010;17(2):426-40. DOI:10.1097/gme.0b013e3181c5159c

40. Walji R, Boon H, Guns E, Oneschuk D, Younus J. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* [L.] Nutt.): safety and efficacy for cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2007;15(8):913-921. DOI:10.1007/s00520-007-0286-z
41. Wang C, Huang Q, Liang CL, et al. Effect of *cimicifuga racemosa* on menopausal syndrome caused by LHRH-a in breast cancer. *Journal of ethnopharmacology*. 2019;238:111840. DOI:10.1016/j.jep.2019.111840
42. Zava DT, Dollbaum CM, Blen M. Estrogen and progestin bioactivity of foods, herbs, and spices. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217:369-78. DOI:10.3181/00379727-217-44247

10 Anschriften der Experten

CAM-Cancer Consortium

NAFKAM - The National Research Center
in Complementary and Alternative Medicine
UiT The Arctic University of Norway
NO 9037 Tromsø
contact@cam-cancer.org

Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie - KOKON

Klinik für Innere Medizin 5, Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie
Universitätsklinik der Paracelsus Medizinische Privatuniversität
Klinikum Nürnberg
Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1
90419 Nürnberg
kokon@klinikum-nuernberg.de

11 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten

KOKON wurde gefördert durch die Deutsche Krebshilfe und wird gefördert durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)

CAM-Cancer erhält finanzielle Unterstützung von der Krebsliga Schweiz und der Stiftung Krebsforschung Schweiz für die deutschen Übersetzungen.

12 Mitwirkung

Dieser Fachtext wurde auf der Basis einer übersetzten Monographie des europäischen Projektes CAM Cancer erstellt. Die Monographien von CAM Cancer fassen den aktuellen Kenntnisstand zu Grundlagen, klinischer Wirksamkeit und Sicherheit von Verfahren aus dem Bereich der Komplementärmedizin in der Onkologie zusammen. Sie werden von Expertinnen und Experten des Fachbereichs erstellt, sind systematisch recherchiert, folgen den Kriterien der evidenzbasierten Medizin und werden fachlich begutachtet (Peer Review). Die Bearbeitung der Übersetzungen erfolgte in Abstimmung mit den Schriftleitungen von CAM-Cancer und des Kompetenznetzes Komplementärmedizin in der Onkologie (KOKON).