

Klimakteriet

BEHANDLAD?

OBEHANDLAD?

ALTERNATIVT BEHANDLAD?

KLIMAKTERIE- BEHANDLINGENS SKEPNADER

En dramatisk utveckling!

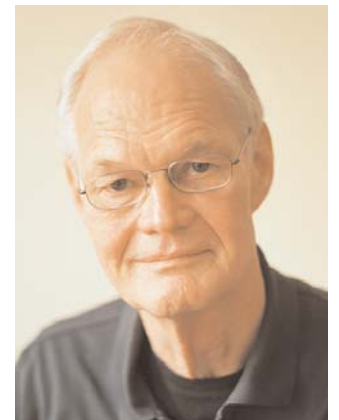
Tänk så enkelt det var när klimakteriebehandlingen infördes på 60-talet. Östrogen i form av 17-beta-östradiol hade blivit lätt tillgängligt – så likt det kroppsegna östrogeten som man kunde komma. Substansen togs upp från mag- tarmkanalen, östrogennivåerna i blod kunde höjas, FSH sänkas och värmevallningar och svettningar var ett minne blott!

Efter några år blev det uppenbart att tillfört östrogen kunde leda till proliferation av endometriet, till cellatypier och risk för utveckling av endometriecancer. Så kom på 70-talet Siiteris många, grundliga undersökningar över endometriets hormonberoende. Resultatet visade, att om östrogen kombinerades med gestagen minskade risken för livmodercancer till frekvensvärden lägre än för obehandlade kvinnor. Gestagen blev något av en räddare i nöden. Det prövades mot tidig endometriecancer och det prövades mot utveckling av bröstcancer. Och det kunde ges i doser som tillät att kvinnor efter menopaus inte behövde blöda. Hormonell substitutionsbehandling blev accepterad.

På detta följde några år av diskussion om leverns roll och möjligheten att ge kvinnliga könshormoner transdermalt i stället för *per os*. Något senare publicerades arbeten som utlovade stora ”positiva hälsoeffekter” av HRT (Hormonal Replacement Therapy, vilket innebär östrogen och gestagen i kombination). Skydd mot hjärt- och kärlsjukdomar, profylax mot osteoporos – och kanske mot utveckling av Alzheimer och demens. ”Stay young forever” blev en åtråvärd möjlighet för kvinnan över 50.

Under senaste året har glädjebudskapen förbytts i sorgbesked. HRT ger bröstcancer. HRT ger inga positiva hälsoeffekter. HRT skall begränsas till ”kortast möjliga tid” med iakttagande av ”lägsta effektiva dos” mot besvärande klimakteriesymtom endast. Inga möjligheter att förebygga sjukdom eller åldrande. Myndighetsdirektiv har just sänts ut till alla gynekologer. Och kvinnorna är skrämde. Hur ser sanningen ut? Vad skall man göra? Vilka är alternativen?

*Ingemar Joelsson
Professor em. i kvinnosjukdomar*



LARMRAPPORTERNA – VAD LÄRDE VI OSS?

WHI, MWS och bröstet

Först kom Womens Health Initiative study, WHI-studien (3,62,79). Den gjordes med ett undermåligt studieupplägg och har mött kritik. Den lärde oss i stort sett bara att östrogen enbart (ERT) är ganska ofarligt men att en östrogen-gestagen kombination (HRT) under lång tid ger en ökad risk för bröstcancer. Sedan kom the Million Women Study (28, 100) med ett accepterat studieupplägg. Den studien gav fakta. Den fastslog att den basala incidensen av bröstcancer hos obehandlade kvinnor, 50-65 år gamla, är 32 fall per 1000 kvinnor. Med enbart östrogen under 5 år tillkommer 1,5 fall, med enbart östrogen under 10 år 6 fall.

Östrogen-gestagen i kombination, däremot, under fem år ger 6 ytterligare fall, under 10 år 19 ytterligare fall. Detta är de faktiska risktalen för den här åldersgruppen. Översättningen i media till höga procentuella riskökningar är bara ägnad att förvilla.



Fig. 1. Mammografibild av normalt bröst (överst) och bröst med ökad täthet (nederst).

Verkan på hjärta och kärl

Det har förekommit rubriker med innebörden att HRT skulle ge ökad risk för hjärt-kärl sjukdom. Det är dock svårt att dra definitiva slutsatser. Bakomliggande studier visade att om man startade hormonbehandling sent i livet, efter 60 års ålder, såg man inte samma goda effekt på hjärta och kärl som om man startade tidigare. (HERS, ref 73). Skillnaden avseende hjärt- kärl effekt mellan östrogen enbart och östrogen-gestagen i kombination är dock inte klarlagd. Än så länge synes därför tidigare kända förhållanden gälla: Östrogen skyddar mot



Fig. 2. Hjärta och kärl med ett schematiskt tecknat aterosklerotiskt plaque.

arteriell trombos och förskjuter blodets kolesterolinnehåll mot ökad HDL/LDL kvot. Men baksidan av mynnet är en något, men mycket liten, ökad risk för venös blodpropp.

Benskörhet — osteoporos

Östrogen var under lång tid det enda medlet som klassificerades som "specifikt osteoporos-förebyggande medel".

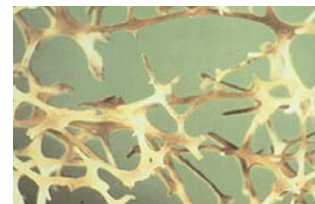


Fig. 3. Grav osteoporos i kotkropp.

Då var det naturligt att ordinera östrogen för att förebygga benskörhet, även om indikationen "mot klimakteriebesvär" inte var uppfylld. Studier visade emellertid att det behövdes lång tids intag av hormonet innan effekt kunde konstateras. Den positiva verkan upphörde så snart medicineringen avslutades. Det kom också andra medel på marknaden som fick samma status, nämligen bisfosfonater, t.ex. Fosamax. Och nu ytterligare ett medel med benuppbäggande förmåga, teriparatid, Forsteo. Det är en syntetisk version av kroppens parathyreoidea-hormon. Forsteo har förmåga att stimulera skelettet till ny benbildning. Risken för kotfrakturer och lårbenshals-frakturer har setts minska. Effekten tycks kvarstå under flera år efter avslutad behandling.

Nya direktiv

De nya direktiven innebär att HRT (den kombinerade östrogen - gestagen medicineringen) endast skall ges om indikationen klimakteriebesvär är uppfylld. Och då under kortast möjliga tid. HRT skall inte längre ges för "positiva hälsoeffekter" eller för att förebygga osteoporos. Det sägs i direktiven tyvärr inget om ERT (östrogen enbart) mot klimakteriebesvär eller som profylax.

Konsekvenser för HRT

De skolmedicinska konsekvenserna för ordination av östrogen-gestagen-kombination blir följande:

- 1 Använd lägsta möjliga dos av östrogen – individualisera behandlingen.
- 2 Använd ej för hög tillförsel av gestagen, med andra ord: inte dagligt tillägg.
- 3 Välj medroxyprogesteron som gestagen.
- 4 Acceptera blödningar 3 - 4 gånger per år.
- 5 Välj något annat än kombinationen östrogen och gestagen, t.ex. tibolon.

Det finns ett par kombinationspreparat på marknaden som dels ger möjlighet till individuell dosering och dels ger en enkel hantering av blödningar var tredje månad, 4 ggr per år. De marknadsförs av Orion Pharma under namnet Indivina respektive Trivina.

Tibolon marknadsförs av Organon under namnet Livial.

Alternativ behandling

Den alternativ-medicinska konsekvensen av larmrapporterna blir medicinering med något av de växtbaserade, alternativa preparaten som erbjuds på marknaden. Numerärt dominerar s.k. fytoöstrogener med innehåll av isoflavoner, lignaner och coumestaner från soja, tofu (en sojajäsningsprodukt) eller rödklöver. Det är oklart hur fytoöstrogenerna binder sig till kvinnans östrogena receptorer och hur de utlöser effekt. En del av dem är dock kända för att ge bröstförstoring, vilket innebär effekt över den östrogena alfa-receptorn. Sådana preparat påverkar med all sannolikhet också slemhinnan i livmodern. Det finns på marknaden ett annorlunda



Fig.4. Cimicifuga racemosa, Silverax.

preparat, som också har fått en särskild status: Remifemin, med extrakt från rotstocken av Silverax, är ett registrerat naturläkemedel och säljs i hälsobackhandeln och på apotek med eller utan recept. Verksamma substanser i Remifemin är

triterpenglykosider. Remifemin återfinns i ATC gruppen G02C F.

Remifemin

Remifemin är handelsnamnet på det naturläkemedel som bygger på ett isopropanol-extrakt ur rotstocken av läkeörten Silverax, Cimicifuga racemosa, först klassificerad av Linné under namnet Actea racemosa. Remifemin har länge varit ett alternativt medel för behandling av klimakteriebesvär hos kvinnor, som har valt bort "syntetiska hormoner" eller som på grund av medicinsk sjukdom inte får använda östrogen: bröstcancerbehandlade kvinnor. Hit hör också de som inte tåler gestagen på grund av tidigare allvarliga besvär av PMS.

Triterpenglykosiderna i Remifemin är inte klassificerade som fyto-östrogener. En tablett Remifemin innehåller 18 - 26 mikrol extrakt från rotstocken av Cimicifuga racemosa, vilket motsvarar 20 mg växt drog. Fytoöstrogena substanser finns ej i det isopropanol-extrakt som utgör basen för den industriella tillverkningen av Remifemin hos Schaper & Brümmer i Tyskland.

Effektstudier med Remifemin

Det finns ett stort antal effektstudier när det gäller Remifemin. Så gott som samtliga är utförda med Kuppermans index som värdemätare på klimakteriebesvärens svårighetsgrad, 10 olika symtom beaktas. Ett indexvärde över 35 innebär svåra symtom, ett värde under 15 innebär symtom, som ej behöver behandlas – eller ett gott behandlingsresultat. Några av de många studierna är värda uppmärks-

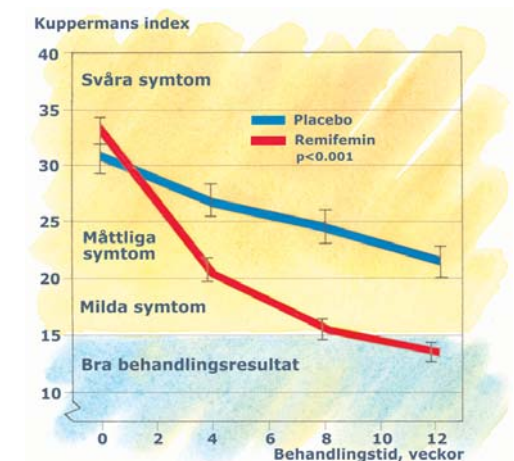


Fig. 5. Stolls kliniska studie.

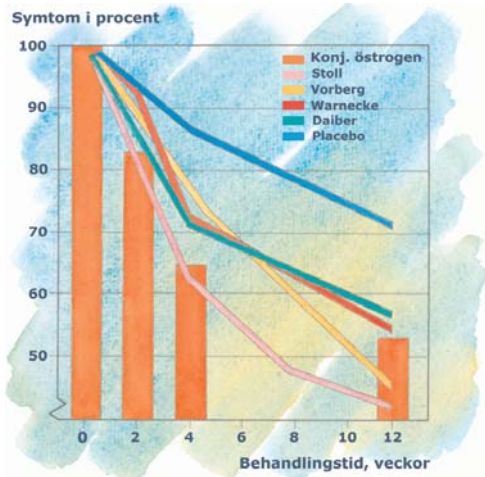


Fig. 6. Fyra kliniska studier.

samhet. Stolls kliniska studie (96) är ett exempel på en tidig placebo-kontrollerad, dubbelblind och randomiserad studie, Fig. 5. Den visade en statistiskt säkerställd differens gentemot placebo samt en begynnande effekt från och med den sjätte behandlingsveckan. Effekten förstärks med tiden av ytterligare intag. Remifemin har god effekt hos 8 av 10 kvinnor med klimakteriesymtom.

Jämförande effektstudie

Ett ytterligare sätt att åskådliggöra effekten av Remifemin är att sammanställa en Remifemin – östrogen-studie med tre ytterligare Remifemin-studier (18, 96, 100, 102) tillsammans med sammanslagna placebo-resultat, Fig. 6. Bilden visar den nära relationen mellan östrogen- och Remifemin-effekt. Samtliga resultat är statistiskt signifikant skilda från placebo.

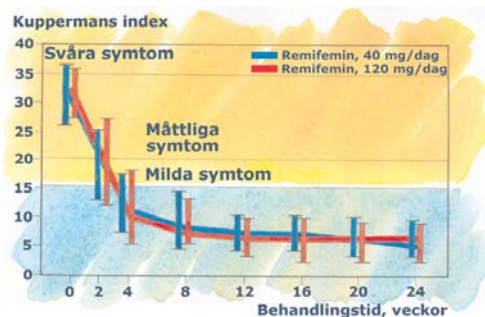


Fig. 7. Dos- effekt studie.

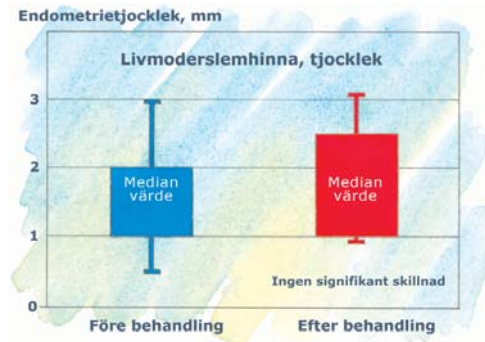


Fig. 8. Effekt på livmoderslemhinnan.

Vilken dos rekommenderas

Naturbaserade läkemedel visar inte samma dos-effektrelation som syntetiska läkemedel gör. I en mycket välgjord, invändningsfri studie (59) visade sig en dos om 40 mg per dag (1 tabl 2 ggr per dag) ha samma effekt som en tre gånger så hög dos, Fig. 7.

Den rekommenderade dosen är sålunda 40 mg per dag, delat på en morgon- och en kvällsdos. För kvinnor som börjar med Remifemin före menopaus kan det emellertid vara befogat att föreslå en högre dos. Detsamma gäller kvinnor som gjort ett uppehåll i medicineringen och sedan – när de börjar igen – inte blir besvärsfria med den tidigare doseringen.

Effekt på endometriet

Effekten av Remifemin på endometriet är undersökt mycket noggrant i laborieförsök, i djurförsök och på människa. Resultaten av samtliga

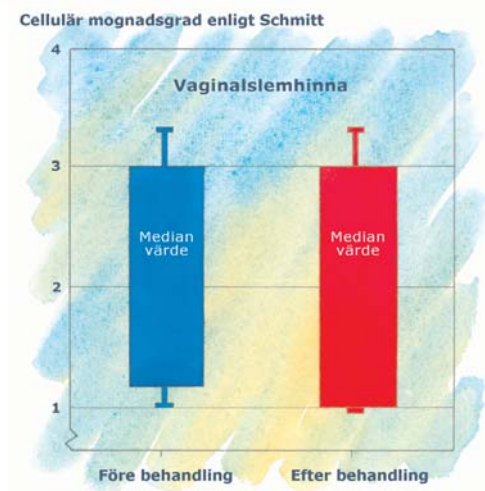


Fig. 9. Effekt på vaginalslimhinnan.

studier är liktydiga: Remifemin stimulerar inte endometriet till växt. Livmoderslemhinns tjocklek ökar inte. Det synes inte finnas någon risk att cellförändringar skall uppstå. (43, 73). Bilden, fig. 8, visar endometrietjockleken i medeltal (bedömd med ultraljud) hos 60 kvinnor före och efter 12 veckors behandling med tre gånger den rekommenderade dosen, d.v.s. 120 mg/dag.

Effekt på vaginalslimhinnan

Effekten på vaginalslimhinnan är undersökt när det gäller cellproliferation och mognadsgrad. Schmitt's definitioner: "Graduation of Vaginal Smears" har använts för att kvantifiera fynden. Resultatet var att Remifemin i tre gånger rekommenderad dos inte har någon effekt på vaginalslimhinns proliferation och mognad. (Fig. 8, ref nr 59). Den praktiska konsekvensen av det fyndet blir att Remifemin bör kombineras med ett svagt östrogen för lokalt bruk för att bibehålla normal slimhinnesituation i vagina och urethra. Därmed kan atrofisk vaginit såväl som recidiverande urinvägsinfektioner undvikas.

Effekt på skelettet

Effekten av Remifemin på ben är undersökt genom odling av benceller i laboriemiljö samt i djurförsök (ooforektoomerade råttor) genom bestämning av s.k. cross-links i urin (utsöndringsprodukter som speglar bennedbrytningen) och pykometri av femur (ett av många sätt att mäta bentäthet). Resultaten tyder på att Remifemin (i stora doser, 10 ggr humansdos) har en bromsande effekt på hormonberoende osteoporos, jämförbar med effekten av raloxifen, Evista. (75).

Eftersom det inte finns några resultat av humanstudier är det emellertid tillrådligt att ur syn-

punkten "profilax mot osteoporos" kombinera Remifemin med basbehandling mot benskörhet, nämligen D-vitamin (10-20 mcg per dag) och kalk (1-1,5 g per dag). Magnesium synes öka inbyggningen av kalk i skelettet. Fysisk aktivitet har stor betydelse.

Remifemin och bröstet

Effekten på det friska kvinnobröstet undersöks för närvarande vid bröststenheten av kvinnokliniken, Karolinska sjukhuset. Resultat kommer att föreligga under våren 2004.

Remifemineffekt på mänskliga bröstcancerceller har undersökts i laboriemiljö alltsedan 1993. Man har påvisat proliferations-inhiberande effekt av Cimicifugaextrakt i odlingsmediet, som jämförelse har 17-beta-estradiol och Tamoxifen tjänat. Effekten på bröstcancer in vivo har studerats på ooforektoomerade råttor med inducerad bröstcancer, fig. 10. Cimicifugaextrakt i fodret (start 10 dagar efter ooforektomi) ledde till inhibering av tumörväxt och utebliven metastasering. Som jämförelse tjänade en placebogrupp och en mestranolbehandlad grupp. (26). Det finns ingen klinisk studie på kvinnor med bröstcancer eller efter behandling för bröstcancer.

Effektmekanismer

Effektmekanismen för Remifemin är fortfarande inte helt klarlagd. För ett par år sedan tycktes det vara så, när man fann att triterpenerna (eller närbesläktade substanser i extraktet) band sig till såväl östrogena alfa- som beta-receptorer. Effekten förmedlades dock endast över beta-receptorerna, vilket stämde med kliniska studieresultat. Men de fynden har dessvärre inte kunnat verifieras. Det är känt från studier på farmakologiska substanser att vävnads-

specifik östrogen-agonistisk respektive antagonistisk effekt kan utövas av en och samma substans. Detta kan appliceras på vår kunskap om Remifemin.

Det har visats att Remifemin har en östrogen beta-receptor-agonistisk verkan på viktiga områden i hjärnan, hypotalamus, där värmecentrum är beläget.

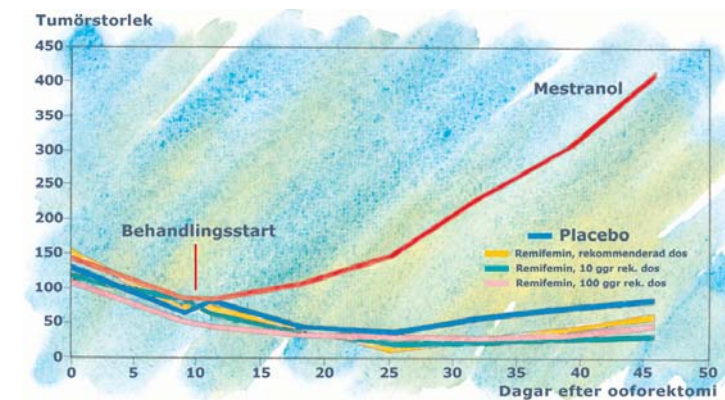


Fig. 10. Effekten av Remifemin på inducerad bröstcancer på råttor.

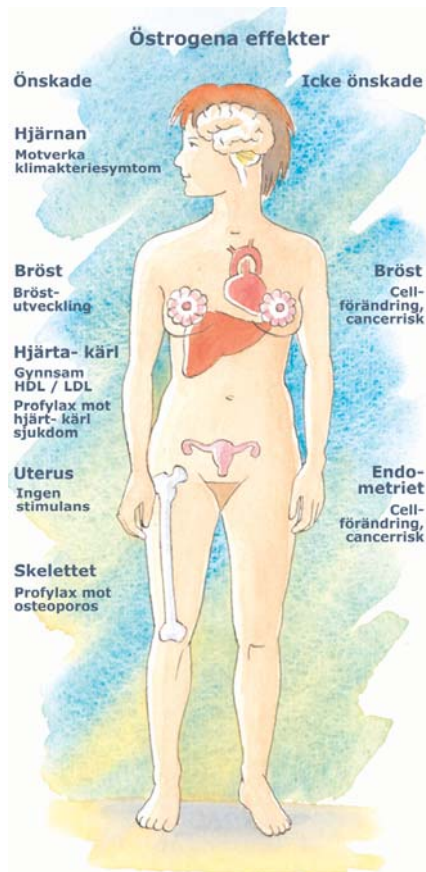


Fig. 11. Önskade och icke-önskade effekter av östrogen.

Ytterligare studier med *Cimicifuga racemosa*-extrakt tyder på en dopaminerg effekt på det centrala nervsystemet (12, 13, 16). Det innebär att Remifemin inte bara har en – utan flera – effektmekanismer. Någon av dem är nära knuten till det cerebrala nervsystemets signalsubstanser, dopamin

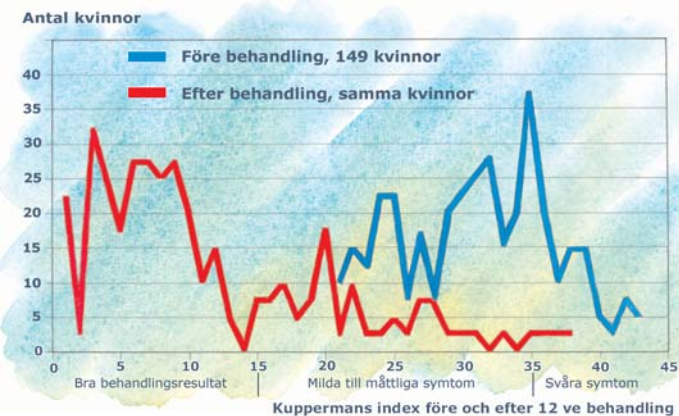


Fig. 12. Effekt av Remifemin på svåra klimakteriesymtom.

och serotonin, vilket är i överensstämmelse med de goda resultat man sett av effekten av serotonin-återupptagshämmare mot de vanligaste klimakteriesymtomen, värmevallningar och svettningar.

Behov av gestagen?

Frågan om behov av gestagentillägg har varit aktuell under de senaste åren. Eftersom Remifemin inte har någon östrogen-agonistisk effekt på vare sig endometriet eller bröstet behövs inte något gestagentillägg. Det är ett viktigt skäl till att Remifemin är ett seriöst alternativ till konventionell HRT.

Biverkningar

En beskriven biverkan till Remifemin är magtarmbesvär av typen ”uppkördhet” – spänningar. Detta gäller framför allt kvinnor som har en känd allergi för växtdelar eller pollen.

Mycket sällsynta biverkningar av *Cimicifuga*-preparat gäller lever-påverkan respektive utveckling av trombo-embolisk sjukdom. Det har rapporterats några sådana fall till biverkningsregistren hos FDA (Food and Drug Administration, USA) resp. WHO (World Health Organization). I relation till konsumerade doser av Remifemin gäller ”world wide” att 1 fall av leverpåverkan har rapporterats per 51 miljoner försålda doser samt att 1 fall av vaskulär biverkan har rapporterats per 41 miljoner sålda doser. Och då talar vi om ”rapporterade fall”. Vid en vetenskaplig genomgång av rapporterna har endast omkring 1/10 av de rapporterade fallen kunnat visas ha samband med Remifeminintag.

SPC – Produktresumé

- LÄKEMEDELTS NAMN Remifemin.
- AKTIVA INNEHÅLLSÄMNINGEN *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt, rhizoma, spissum extrakt, (rotstock).
- LÄKEMEDELFORM Tabletter.
- KLINISKA UPPGIFTER
 - Indikationer. Traditionellt använt mot lindriga klimakteriesymtom som värmevallningar, svettningar, sömnstörningar och nervositet. Remifemin har använts i Tyskland i över 40 år.
 - Dosering. 1 tablett 2 gånger dagligen företrädesvis morgon och kväll. Bör sväljas hela med ett halvt glas vätska. Behandling rekommenderas i högst 6 månader. Rekommenderas ej till barn.
 - Kontraindikationer. Dokumentation för ställningstagande till sådana saknas.
 - Varningar och försiktighetsmått. Remifemin skall av säkerhetsskäl inte användas längre än 6 månader, eftersom effekter på livmodersslimhinnan vid långtidsbehandling inte är klarlagda.

- Interaktioner. Effekten av samtidigt intag av andra läkemedel inklusive naturläkemedel eller föda är inte studerat.
- Graviditet och amning. Graviditet. Användning under graviditet kan inte rekommenderas. Amning. Användning under amning kan inte rekommenderas.
- Trafikvarning.
- Biverkningar. Enstaka fall av gastrointestinala besvär har rapporterats. Enstaka fall av blödning under pågående behandling med Remifemin hos kvinnor efter menopause har rapporterats. Om blödning uppstår bör därför läkare kontaktas.
- Överdosering. Uppgifter ej tillgängliga.
- FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Terapeutisk klassifikation G02C

 - Farmakodynamik. Remifemins exakta verkningsmekanism vid lindring av klimakteriebesvär har ännu inte klarlagts. Data (in vitro- och djurstudier samt studier av vaginaepitel hos kvinnor) talar för att östrogen effekt inte föreligger eller är så svag att risk för negativ påverkan på känslig vävnad ej torde förekomma vid behandling i högst 6 månader.
 - Farmakokinetik. Inga data tillgängliga.
 - Prekliniska uppgifter
- FARMACEUTISKA UPPGIFTER
 - Innehållsämnena. *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt, rhizoma, spissum extrakt, (0,78-1,14:1), (Silverax): 0,018-0,026 ml. Cellulosa, laktos monohydrat, potatisstärkelse, magnesiumstearat, pepparmyntolja. Vid tillverkning av en tablett åtgår ca 20 mg rotstock av silverax.
 - a. Egenskaper hos läkemedelsformen
 - Hållbarhet. 36 månader.
 - Förvaringsanvisningar. Torrt, rumstemperatur.
 - Förpackning. Bliesterkartor i dekorerad pappkapsel innehållande 100 tabletter. Bliesterkartor i dekorerad pappkapsel innehållande 200 tabletter.
 - Anvisningar för hantering
- DEN SOM INNEHÅR GODKÄNNANDET

Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG Postbox 61 11 60 D-38251 Salzgitter Tyskland

Kommentarer

Det finns två skrivningar i gällande SPC, som det finns anledning att kommentera.

- Indikationen anges vara ”lindriga klimakteriebesvär”. På grund av många frågor om innebörden av detta gjordes en klinisk studie av effekten av Remifemin på svåra klimakteriebesvär. (Fig. 12, ref. 59). Effekten, mätt med Kuppermans index, visade sig vara mycket god även mot svåra klimakteriebesvär. Skillnaden i symtomspridning är statistiskt signifikant.
- Skrivningen i SPC:n om användning under högst 6 månader är av statistisk och juridisk natur. Det finns ingen klinisk studie som omfattar bruk under längre tid än 6 månader. Men en överväldigande erfarenhet visar att långtidsbehandling är effektiv och komplikationsfri. Man måste emellertid betona vikten av att ha kontakt med vården för fortlöpande hälsokontroller, även om man valt att använda ett egenvårdspreparat mot sina besvär.

Referenser

- Beral V, Bull D, Doll R, et al.: *Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer.* Lancet 350:1047–59, 1997.
- Beuscher N: *Cimicifuga racemosa* L. – *Die Traubensilberkerze (Black Cohosh)*. Z Phytoterapie 16:301–10; 1995
- Bhavani B: *Womens Health Initiative study.* J Obstet Gynaecol Can 24: 689–90, 2002.
- Blaschek W, Hänsel R, Keller K, Reichling J, Rimpler H, Schneider G, Eds.: *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*. 2. Erg. Band. Springer Verlag, Berlin, pp. 347–81, 1998.
- Blumenthal M, Hall T, Goldberg A, Kunz T Dinda K. Eds.: *The ABC Clinical Guide to Herbs*. American Botanical Council, Austin, Texas, 2003, pp. 13–22.
- Boblitz N, Liske E, Wüstenberg P: *Traubensilberkerze – Wirksamkeit, Wirkung und Sicherheit von Cimicifuga Racemosa in der Gynäkologie.* Deutsche Apotheker Zeitung 140: 107–14, 2000.
- Boblitz N, Nisslein T, Bodinet C, et al.: *Black Cohosh for treatment of climacteric complaints: efficacy, safety and mode of action.* Proceedings Book: Recent Research in Gynecological Endocrinology, The Parthenon Publishing Group, New York & London, 2001.
- Boblitz N: Levels of Evidence: *Black Cohosh*. 6th International ESCOP Symposium, Bonn, May 10–11, 2001.
- Boblitz N: *Therapie klimakterischer Beschwerden mit Cimicifuga racemosa – Erfahrungen in der hausärztlichen Praxis.* Journal für Menopause, Sonderheft 1: 14, 2001.
- Bodinet C: *Influence of Cimicifuga Extract on the Proliferation of Estrogen Receptor-Positive Human Breast Cancer Cells.* Schaper & Brümmer 1996.
- Bodinet C, Freudenstein J: *Influence of Cimicifuga racemosa on the proliferation of estrogen receptor-positive human breast cancer cells.* Breast Cancer Res Treat 76: 1-10, 2002.
- Borrelli F, Ernst E: *Cimicifuga racemosa: a systematic review of its clinical efficacy.* Eur J Clin Pharmacol 58:235-41; 2002.
- Borelli F, Izzo AA, Ernst E: *Pharmacological Effects of Cimicifuga racemosa.* Life Sci 73:1215-29; 2003.
- Brücker A: *Beitrag zur Phytotherapie hormonaler Störungen der Frau.* Med Welt 44: 2331-33, 1960.
- Bundesanzeiger: *Monographie Cimicifugae racemosae rhizoma.* BAnz Jg 41, Seite 1070, Nr 43 vom 02. 03. 1989.
- 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 51:5661–70; 2003.
- CIPS (Eds.): *Internationale Skalen für die Psychiatrie.* Weinheim: Beltz Test GmbH, 1981, pp. 147–9.
- Daiber W: *Klimakterische Beschwerden: ohne Hormone zum Erfolg!* Ärztliche Praxis 35: 1946-1947, 1983.
- Dayani N, McNaught R, Shenolikar S, Smith RG: *Receptor interconversion model of hormone action.* Biochemistry 29:2691-8, 1990.
- Dixon-Shanies D, Shaikh N: *Growth inhibition of human breast cancer cells by herbs and phytoestrogens.* Oncology Reports 6: 1383–7, 1999.
- Dücker EM, Kopanski L, Jarry H, Wuttke W: *Effects of extracts from Cimicifuga racemosa on gonadotropin release in menopausal women and ovariectomized rats.* Planta Med 57:420–4, 1991.
- Eagon CL, Elm MS, Teepe AG, et al.: *Oestrogenicity of medical botanicals in rat liver and other tissues.* Hepatology 26: 502A, 1997.
- Einer-Jensen N, Zhao J, Andersen KP, Kristoffersen K.: *Cimicifuga and Melbrosia lack oestrogenic effects in mice and rats.* Maturitas 25:149-53, 1996.

24. Foster S: *Black Cohosh, Cimicifuga racemosa* – A literature review. *HerbalGram* 46:35-50; 1999
25. Freudenstein J, Bodinet C: *Influence of an isopropanolic aqueous extract of Cimicifugae Racemosae rhizoma on the proliferation of MCF 7 cells*. Poster, 23. Int. LOF-Symposium: Phyto-Oestrogens, Gent, January 1999.
26. Freudenstein J, Dasenbrock C, Nisslein T: *Lack of promotion of estrogen dependent mammary gland tumors in vivo by an isopropanolic Black Cohosh extract*. *Cancer Res* 62(12):3448-52; 2002
27. Földes J: *Die Wirkung eines Extraktes aus Cimicifuga racemosa*. *Ärztl Forsch* 13: 623 - 624, 1959.
28. Gambacciani M, Genazzani A R: *The study of a million women (and hopefully fewer mistakes)*. *Gynecol Endocrinol* 17: 359-62, 2003.
29. Glade M: *Sixth Annual Congreee on Women's Health, Washington, DC, June 21–24, 1998*. *Nutrition* 15: 334 - 5, 1999.
30. Grünewald J: *Standardized black cohosh (Cimicifuga) extract clinical monograph*. *Quarterly Rev Nat Med Summer*: 117-125; 1998
31. Görlich N: *Behandlung ovarieller Störungen in der Allgemeinenpraxis*. *Ärztl Praxis* 14: 1742 - 1743, 1962.
32. Hagels H, Baumert-Krauss J, Freudenstein J: *Composition of phenolic constituents in Cimicifuga racemosa*. Abstract P1B/03 in: Abstracts of International Congress and 48th Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant Research. Zürich, 3-7 September 2000.
33. Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis 2. Erg. Band. Blaschek W, Hänsel R, Keller K, Reichling J, Rimpler H, Schneider G, Eds. Springer Verlag, Berlin, 1998, pp. 374–81.
34. Harnischfeger G, Stolze H: *Notabene Medici* 10: 446-450, 1980.
35. Hauser GA: *Häufigkeit klimakterischer Symptome – Literaturübersicht*. In: *Menopause, Hormonsubstitution heute* Bd 5. Lauritzen C. (Hrsg.) , Edition Informed, München, pp. 18 – 21, 1992.
36. Hegnauer R: *Chemotaxonomie der Pflanzen*. Band 9:332, 1990.
37. Heizer H: *Kritisches zur Cimicifuga-Therapie bei Hormonalen Störungen der Frau*. *Med Klinik* 55: 232 - 233, 1960.
38. Hemmi H, Kitame F, Ishida N, et. al. : *J Pharm Dyn* 2: 339 - 349, 1979.
39. Holt S: *Natural approaches to promote sexual function. Part 2: Stimulants and dietary supplements*. *Alternative and Compl. Therapies*, October 1999: 279 – 285.
40. Hulley S, Grady D, Bush T, et al.: *Randomized Trial of Estrogen plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women*. *JAMA* 280: 605 – 13, 1998.
41. Huntley A, Ernst E: *A systematic review of the safety of black cohosh*. *Menopause* 10: 58-64, 2003.
42. 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* 19:2739–45; 2001.
43. Jarry H, Gorkow Ch, Wuttke W: *Treatment of menopausal symptoms with Extracts of Cimicifuga Racemosa: In vivo and in vitro Evidence of Estrogenic Activity*. In: Loew D, Rietbrock N. Eds. *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1995, pp. 99–112.
44. Jarry H, Harnischfeger G: *Studies on the endocrine effects of the contents of Cimicifuga racemosa. 2. Influence on the serum concentration of pituitary hormones in ovariectomized rats*. *Planta Medica* 1: 46 – 9, 1985.
45. Jarry H, Harnischfeger G, Dücker EM: *Untersuchungen zur endokrinen Wirksamkeit von Inhaltsstoffen aus Cimicifuga racemosa. 2. In vitro Bindung von Inhaltsstoffen an Östrogenrezeptoren*. *Planta Med* 4: 316–9, 1985.
46. Jarry H, Leonhardt S, Düls C, et al.: *Organ-specific effects of Cimicifuga Racemosa (CR) in Brain and Uterus*. Poster, 23. Int. LOF-Symposium Phyto-Oestrogens, Gent, January 1999.
47. Johnsson DE, Ochieng J, Evans SL: *The growth inhibitory properties of a dopamine agonist (SKF 38393) on MCF-7 cells*. *Anticancer Drugs* 6:471-4; 1995
48. Kaiser R, Daume E. (Eds.): *Geburtsh und Frauenheilk* 25: 974, 1969.
49. Kesselkaul O: *Über die Behandlung klimakterischer Beschwerden mit Remifemin*. *Medizinische Monatsschrift* 11: 87 – 8, 1957.
50. Kruse SO, Löhning A, Pauli GF, et al.: *Fukiiic and piscidic acid esters from the rhizome of Cimicifuga racemosa and the in vitro estrogenic activity of fukinolic acid*. *Planta Medica* 65: 763–4, 1999.
51. Kuhl H, Taubert H-D. (Eds.): *Das Klimakterium: Pathophysiologie, Klinik, Therapie*. Stuttgart - New York, Georg Thieme Verlag, pp. 375, 1987.
52. Kuiper GGJM, Lemmen JG, Carlsson B, et al.: *Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta*. *Endocrinology* 139: 4252 – 63, 1998.
53. Kupperman H, Wetchler BB, Meyer HG: *Contemporary Therapy of the Menopausal Syndrome*. *J Amer Med Ass* 171: 1627 - 37, 1959.
54. Langfritz W: *Beitrag zur Therapie von Regelanomalien und deren Begleiterscheinungen bei jungen Mädchen und jungen Frauen*. *Med Klinik* 57: 1497 - 99, 1962.
55. Lauritzen C: *Endokrinologie der Prä- und Postmenopause*. Urban & Schwarzenberg Verlag, München 1987.
56. Lauritzen C: *Altersgynäkologie. Die ältere Frau in der gynäkologischen Sprechstunde: Prävention, Therapie, Beratung*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1997: 195.
57. Lehmann-Willenbrock E, Riedel H-H: *Klinische und endokrinologische Untersuchungen zur Therapie ovarieller Ausfallserscheinungen nach Hysterektomie unter Belastung der Adnexe*. *Zentralblatt für Gynäkologie* 110: 611 – 18, 1988.
58. Leidenberger F A: *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1998, vol 134, pp. 421–3.
59. Liske E, Boblitz N, Henneicke von Zepelin H-H: *Therapie klimakterischer Beschwerden mit Cimicifuga racemosa. Daten zur Wirkung und Wirksamkeit aus einer randomisierten kontrollierten Doppelblindstudie*. *Phytopharmaka VI, Norbert Rietbrock (Hrsg.) , Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2000, pp. 247 – 57.*
60. Liske E, Wüstenberg P: *Therapy of climacteric complaints with Cimicifuga racemosa: herbal medicine with clinically proven evidence*. *Menopause* 5(4):250; 1998.
61. Liu J, Burdette JE, Xu H, et al.: *Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms*. *J Agric Food Chem* 49(5):2472-9; 2001.
62. Lopes P: *Comments on the Womens Health Initiative (WHI) and the Million Women Study (MWS) which question the usefulness of hormone substitution during menopause*. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 32: 500-2, 2003.
63. Low Dog, T, Powell K, Weisman M: *Critical evaluation of the safety of Cimicifuga racemosa in menopause symptom relief*. *Menopause* 10: 299–313, 2003.
64. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, et al.: *Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density*. *Am J Obstet Gynecol* 186: 717-22, 2002.
65. Lupu R, Mwhmi I, Atlas E, et. al.: *Black cohosh, a menopausal remedy, does not have estrogenic activity and does not promote breast cancer cell growth*. *Int J Oncol* 23: 1407–12, 2003
66. Löhning A, Verspohl E J, Winterhoff H: *Cimicifuga racemosa: In vitro findings using MCF 7 cells*. Abstract P07, *Phytopharmakaforschung 2000*. Verlag Science Data Supply, Köln, 1998: 72–3.
67. Löhning A, Verspohl E J, Winterhoff H: *Pharmacological studies on the dopaminergic activity of Cimicifuga racemosa*. Poster 23, Int. LOF-Symposium "Phyto-Oestrogens", Gent, January 1999.
68. McCoy J, Kelly W: *Survey of Cimicifuga racemosa for phytoestrogenic flavonoids*. Abstracts of 212:th ACS National Meeting, Orlando, Florida, August 25–29, 1996. Abstract No. 082.
69. Madaus G: *Lehrbuch der biologischen Heilmittel*. G. Thieme Verlag, Leipzig, 1938, pp. 983–7.
70. Martin PM, Horwitz KB, Ryan DS, McGuire WL: *Phytoestrogen interaction with estrogen receptors in human breast cancer cells*. *Endocrinology* 103:1860-67, 1978.
71. Messina MJ, Persky P, Setchell KDR, Barnes S: *Soy intake and cancer risk. A review of the in vitro and in vivo data*. *Nutrition and Cancer* 21:113-31, 1994.
72. Murray M: *Remifemin: Answers to some common questions*. *Am J Nat Med* 4(3):3-5; 1997.
73. Naessen T: *The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) in perspective — results not very surprising*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 79: 1037-41, 2000.
74. Nesselhut T, Liske E: *Pharmacological measures in postmenopausal women with an isopropanolic aqueous extract of Cimicifugae racemosae rhizoma*. Abstract No. 99. 012 In: the 10th Annual Meeting of the North American Menopause Society (NAMS), September 23-25, 1999, New York.
75. Nesselhut T, Schellhase C, Dietrich R, Kuhn W: *Studies on mamma carcinoma cells regarding the proliferative potential of herbal medications with estrogen-like effects*. *Arch Gynecol Obstet* 254:817–8, 1993.
76. Nisslein T, Freudenstein J: *Effects of Black Cohosh on urinary bone markers and femoral density in an OVX-rat model*. *World Congress on Osteoporosis 2000*, June 15 – 18, 2000, Chicago, Ill, USA. Abstract No. 504.
77. 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* 21: 370-6, 2003.
78. Pethö A: *Klimakterische Beschwerden: Umstellung einer Hormonbehandlung auf ein pflanzliches Gynäkologikum möglich?* *Ärztl Praxis* 39:1551–3, 1987.
79. Pines A: *Lessons from the Womens Health Initiative (WHI) using hormone replacement therapy with regard to heart disease — the dream that has been lost*. *Harefuah* 142: 163-5, 240, 2003.
80. Riggs B L, Hartmann C: *Selective Estrogen-Receptor Modulators — Mechanisms of Action and Application to Clinical Practice*. *N Engl J Med* 348: 618-29, 2003
81. Runnebaum B, Rabe T. (Eds.): *Gynäkologische Endokrinologie*Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, pp. 706, 1987.
82. Russo IH, Russo J: *Mammary gland neoplasia in long-term rodent studies*. *Environmental Health Perspectives* 104: 938 – 67, 1996.
83. Schaper & Brümmer, unveröffentlichte Daten: *Nislein T: Gutachten zum Einfluss eines Extraktes aus Rhizoma Cimicifugae racemosae auf die Uterusentwicklung junger Mäuse und die Vaginalzytologie ovariectomierter Ratten*. Salzgitter, Juli 4, 2000.
84. SB-FEM 0494. *Postmarketing surveillance: Falsification of an estrogenic effect on the endometrium of Remifemin*. Internal report.
85. Schaefer C: *Beratung postmenopausaler Frauen: Information gut geordnet, gut verständlich und wahrheitsgetreu vermitteln!* *Gyne* 11: 285 – 7, 1998.
86. Schilcher H: *Aktueller Stand der Phytotherapie in Deutschland*. *Münch Med Wochenschr* 140: 176 – 9, 1998.
87. Schildge E: *Beitrag zur Behandlung von prämenstruellen und klimakterischen Ver stimmungs- und Depressionszuständen*. *Ringelheimer Biologische Umschau* 19: 12–22, 1964.
88. Schotten EW: *Erfahrungen mit dem Cimicifuga-Präparat Remifemin*. *Der Landarzt* 34: 353–4, 1958.
89. Schrage R: *Therapie des klimakterischen Syndroms*. Edition Medizin, VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim, pp. 172, 1985.
90. Schwarte A: *Wirkspektrum ausgewählter Flavonoide auf die humane Brustkrebslinie? MCF-7. Eine in vitro Studie*. Witten-Herdecke Universität. Diss. 1994.
91. Schultz-Zehden B: *Frauen-Gesundheit in und nach den Wechseljahren*. Verlag Kempkes, Gladenbach, 1998.
92. Schöbel C, Günzel P: *Systemische Verträglichkeitsprüfungen bei wiederholter Verabreichung – subakute und chronische Toxizitätsprüfung*. In: Kuemmerle et al. (Eds): *Klinische Pharmakologie*, Ecomed Verlags GmbH, Landberg und München, 4. Aufl. , 1984.
93. Siiteri PK: *Steroid hormones and endometrial cancer*. *Cancer Res* 38: 4360–6, 1978.
94. Starfinger W: *Therapie mit Oestrogen-wirksamen Pflanzenextrakten*. *Med Heute* 9: 173–4, 1960.
95. Stefan H: *Ein Beitrag zu den Erscheinungsformen und zur Therapie hormonal bedingter Biopathiesyndrome der Frau*. *Ringelheimer Biologische Umschau* 14: 149–52, und 157–62, 1959.
96. Stiehler K: *Über die Anwendung eines standardisierten Cimicifuga Auszuges in der Gynäkologie*. *Ärztl Praxis* 11: 916–7, 1959.
97. Stoll W: *Phytopharmakon influences atrophic vaginal epithelium. Double blind study - cimicifuga vs. estrogenic substances*. *Therapeutikon* 1:23-31, 1987.
98. Stolze H: *Der andere Weg, klimakterische Beschwerden zur behandeln*. *Gyne* 1: 14 - 6, 1982.
99. Struck D, Tegtmeyer M, Harnischfeger G: *Flavones in extracts of Cimicifuga racemosa*. *Planta Medica* 63: 289, 1997.
100. Van Leeuwen F E, Rookus, M A: *Breast cancer and the hormone-replacement therapy: the Million Women Study*. *Lancet* 362(9392): 1330, 2003.
101. Vorberg G: *Therapie klimakterischer Beschwerden. Erfolgreiche hormonfreie Therapie mit Remifemin*. *Z Allgemeinmed* 60, 626–9, 1984.
102. Wade C, Kronenberg F, Kelly A, et al.: *Hormone-Modulating Herbs: Implications for Women's Health*. *JAMA* 54, 181 – 3, 1999.
103. Warnecke G: *On the influence of a herbal remedy in the treatment of menopausal complaints*. *Med Welt* 36:871 – 4, 1985.
104. Wuttke W, Jarry H, Heiden I, et al.: *Selective estrogen receptor modulator (SERM) activity of the Cimicifuga racemosa extract BNO 1055: pharmacology and mechanisms of action*. *Phytomedicine* 7, Suppl. II: 12, 2000.
105. Wuttke W, Jarry H, Heiden I, et al.: *Effects of Cimicifuga racemosa on estrogen-dependent tissues*. *Maturitas* 35, Suppl. I: S34, 2000.
106. Wuttke W, Jarry H, Heiden I, et al.: *Effects of Cimicifuga racemosa on estrogen-dependent tissues*. *Maturitas* 35, Suppl. I: 2000, page 34.
107. Zava DT, Dollbaum CM, Blen M: *Estrogen and Progestin Bioactivity of Foods, Herbs, and Spices*. *Proc Soc Exp Biol Med* 217: 369 – 78, 1998.
108. Zierau O, Bodinet C, Kolba S, Wulf M, Vollmer E: *Antiestrogenic activities of cimicifuga racemosa extracts*. *J Ster Biochem Mol Biol* 80:125-30, 2002.



ISBN 91-88878-14-7

Illustrationer av Marie "Myran" Söderman, Illomera HB, Malmö.

Scientific

Multimedia & Communication

Stenbocksgatan 15, 211 50 Malmö. Tel 040-12 01 05, fax 040-12 99 80. Mobil 070-592 04 00. E-mail info@scicom.se