

# *Cimicifuga racemosa* (zilverkaars) en leverschade; geen reden voor paniek

S.B.A. Halkes



Op 18 juli is door de *European Medicines Agency* (EMA) een verklaring gepubliceerd waarin gewaarschuwd wordt voor een mogelijk verband tussen het gebruik van producten waarin *Cimicifuga racemosa* (cimicifuga of zilverkaars, *black cohosh*) is verwerkt en het optreden van (ernstige) leverreacties<sup>1</sup> [1]. Gebruikers van cimicifuga wordt geadviseerd om bij signalen of symptomen van leverschade (vermoeidheid, verminderde eetlust, geelkleuring van de huid en ogen, ernstige pijn in de maagstreek in combinatie met misselijkheid en braken of donker gekleurde urine) het betreffende product niet meer in te nemen en onmiddellijk de huisarts te raadplegen. In meer algemene zin wordt mensen aangeraden om hun behandelend arts van het gebruik van kruiden(genees)middelen op de hoogte te stellen. In de verklaring verzoekt de EMA artsen en andere in de gezondheidszorg werkende beroepsgroepen bovendien om actief te vragen naar gebruik van cimicifuga-bevatende producten en vermoedens van leverschade te melden bij de nationale centra voor de registratie van bijwerkingen. Op dezelfde dag kondigde de Engelse *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) in een persbericht aan dat alle producten waarin cimicifuga is verwerkt, moeten worden voorzien van waarschuwingen op de verpakking die het publiek op adequate wijze informeren over de potentiële risico's [2]. De Engelsen volgen hiermee het voorbeeld van Zweden en Australië, waar al langer gewaarschuwd moet worden voor een mogelijk verband tussen cimicifuga en leverschade. In Zweden wordt deze informatie al enkele jaren opgenomen in de bijsluiters maar zijn er vooralsnog geen plannen om waarschuwingen ook op de verpakking zelf te laten vermelden [3,4]. De Australische *Therapeutic Goods Administration* (TGA) vereist dit laatste sinds ruim een half jaar wel en verplicht fabrikanten de volgende tekst te voeren: "Warning: *Black cohosh* may harm the liver in some individuals. Use under the supervision of a healthcare professional" [5].

Hoewel aangegeven wordt dat de incidentie van leverreacties zeer laag lijkt te zijn en sommige meldingen moeilijk beoordeelbaar zijn (doordat producten zijn gebruikt die naast cimicifuga ook andere ingrediënten bevatten, gelijktijdig meerdere medicijnen zijn ingenomen of omdat er sprake was van andere aandoeningen die ook geassocieerd kunnen zijn met leverbeschadigingen) rechtvaardigt de TGA haar besluit door erop te wijzen dat er voldoende bewijs is voor een causaal verband tus-

sen cimicifuga en ernstige hepatitis. De TGA baseert zich hierbij op een – overigens niet openbaar gemaakte – kritische beoordeling van 47 gevallen van leverreacties die wereldwijd zijn gerapporteerd, waaronder negen meldingen vanuit Australië zelf. Bij vier van de Australische patiënten waren de klachten zodanig van aard dat opname in het ziekenhuis nodig bleek en twee van hen moesten zelfs een levertransplantatie ondergaan. De veiligheidsbeoordelingen van EMA [6] en MHRA [7] zijn wel openbaar en kunnen daarom meer inzicht geven in de beweegredenen die ten grondslag liggen aan de gewenste/vereiste waarschuwingsteksten. Het *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC) van de EMA baseert haar oordeel op 31 meldingen van bijwerkingen die de afgelopen jaren bij de nationale farmacovigilantie-centra binnen de Europese Unie zijn binnengekomen, drie meldingen van buiten de Europese Unie en acht in de literatuur beschreven casussen. Van de in totaal 42 meldingen bleken er maar 16 geschikt voor daadwerkelijke evaluatie, voor de overige was onvoldoende informatie beschikbaar. Van deze 16 werden na nadere bestudering uiteindelijk nog eens vijf meldingen geëxcludeerd en werd in zeven gevallen vastgesteld dat een verband tussen cimicifuga-gebruik en leverschade onwaarschijnlijk was. Bij slechts vier patiënten werd een causale relatie als mogelijk of waarschijnlijk geïdentificeerd, met name omdat er een verband in tijd bestaat tussen inname van cimicifuga-bevatende producten en het ontstaan van leverschade. In ieder geval twee van deze vier patiënten slikten een dosering die echter uitkomt boven de algemeen (WHO, ESCOP en anderen) als veilig aanvaarde dosering van 40-140 mg plantenmateriaal of hieraan equivalente hoeveelheden van extracten. Bovendien blijkt één van de door het HMPC als waarschijnlijk geïdentificeerde casussen te berusten op onjuiste literatuurgegevens (zie kader).

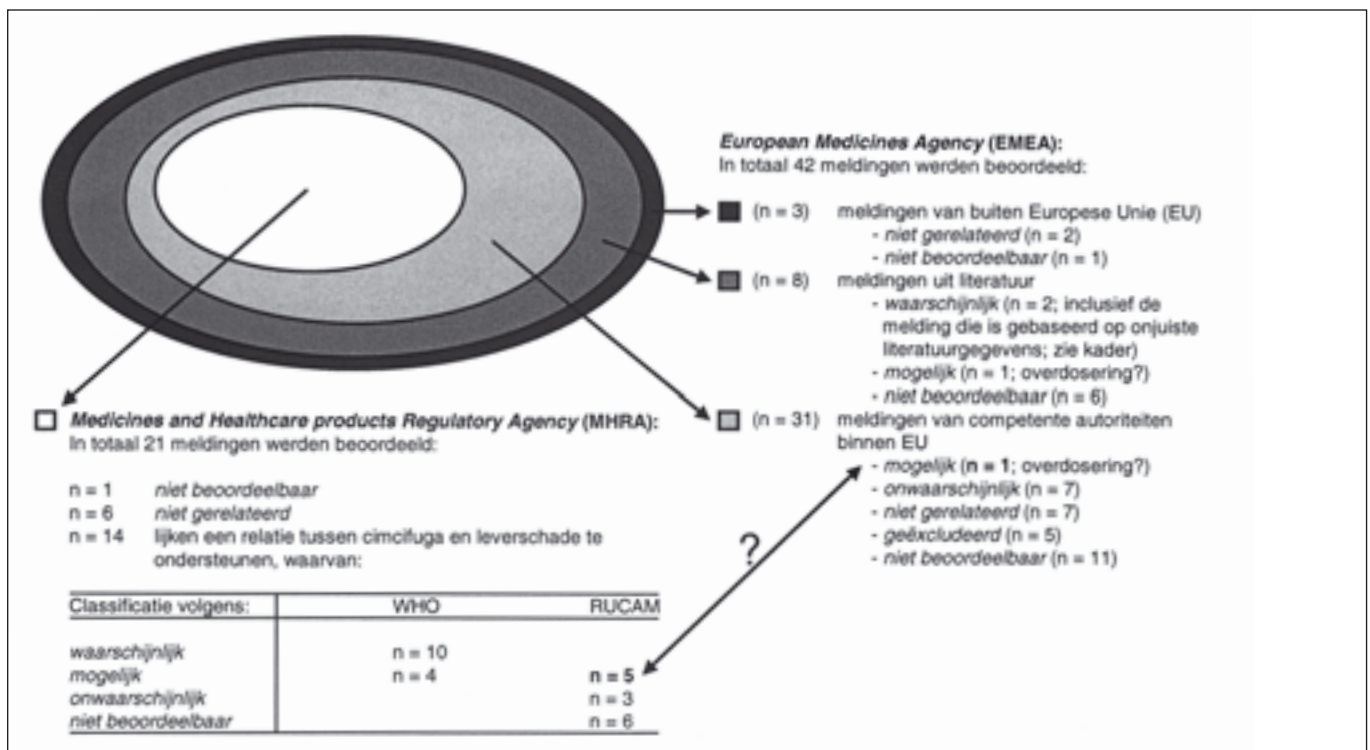
In het rapport van de MHRA worden 21 meldingen van leverreacties beoordeeld die via het *Yellow Card Scheme* bij de Engelse autoriteiten zijn binnengekomen. Hiervan leken er 14 een relatie tussen cimicifuga en leverschade te ondersteunen. Vier van deze 14 patiënten hadden hepatitis, één patiënt had geelzucht en negen vertoonden abnormale en/of verhoogde leverfunctietesten. De MHRA heeft het causale verband tussen gebruik van cimicifuga en leverbeschadiging op twee manieren geëvalueerd. Met het door de Wereld Gezondheidsorganisatie ontwikkelde systeem werd in vier gevallen de relatie als mogelijk geïdentificeerd en in tien gevallen als waarschijnlijk. Met het RUCAM-score systeem werden drie meldingen als onwaarschijnlijk en vijf als

1. In dit artikel wordt de door de diverse autoriteiten gehanteerde terminologie voor leverbeschadigingen zo veel mogelijk overgenomen. Zo kan het voorkomen dat bijvoorbeeld aandoening (hepatitis) en symptomen (geelzucht) door en naast elkaar worden gebruikt.

mogelijk geassocieerd terwijl in zes gevallen geen oordeel kon worden geveld. Opvallend is dat de MHRA op basis van dezelfde beoordelingsmethodologie (het HMPC heeft eveneens gebruik gemaakt van het RUCAM-score systeem) en (deels) ook dezelfde meldingen tot een ander oordeel komt dan het HMPC; terwijl de MHRA bij vijf meldingen een mogelijk verband ziet, oordeelt het HMPC dat bij de meldingen die van competente autoriteiten binnen de Europese Unie zijn ontvangen (inclusief dus de meldingen van het MHRA) hiervan in slechts één geval sprake is (figuur 1). Op basis van de rapportages van de EMEA en MHRA moet dan ook geconcludeerd worden dat het bewijs voor een levertoxisch effect van cimicifuga allerminst eenduidig is en ook nog eens zeer beperkt in omvang (zeker gezien het aantal mensen dat cimicifuga-bevatende producten gebruikt; alleen al in het Verenigd Koninkrijk wordt dit in het jaar 2004 voor monopreparaten in tablet- of capsulevorm geschat op 9 miljoen behandeldagen of 25.000 behandeljaren [7]). Het lijkt er dan ook op dat de (Europese) autoriteiten op veilig willen spelen, wat op zich niet verwonderlijk is gezien het feit dat cimicifuga-bevatende producten veelal buiten het gezichtsveld van arts en apotheker om als (zelfzorg)geneesmiddelen en/of voedingssupplementen worden gebruikt.

Of de huidige reactie van de nationale en Europese autoriteiten niet zijn doel voorbij schiet, blijft echter de vraag. Deskundigen op het gebied van de fytotherapie hebben in ieder geval zo hun twijfels. Grondlegger en directeur van de *American Botanical Council*, Mark Blumenthal, zegt bijvoorbeeld dat *“to date, there is no credible scientific evidence supporting the notion that black cohosh has an adverse influence on liver”*

*function. [...] While the available adverse event reporting data indicate a possible association between black cohosh and liver disorders in a relatively few ‘rare’ cases, well documented clinical and scientific data are lacking to prove a causal relationship. Black cohosh has a strong history of safe use by millions of women in Europe, the United States, and in other regions and many controlled clinical trials support the safety and efficacy of black cohosh preparations in treating menopausal symptoms.”* Professor Norman Farnsworth, leider van het *Program for Collaborative Research in the Pharmaceutical Sciences* aan de Universiteit van Illinois, Chicago, verricht momenteel met subsidie van het *National Center for Complementary and Alternative Medicine* van het *National Institute of Health* klinisch onderzoek naar de werkzaamheid van cimicifuga. *“In our black cohosh clinical trials that we have been conducting, in which we have been monitoring liver enzymes in all women enrolled, we have observed no increases in enzyme levels over the one-year trial period”*, aldus Farnsworth en hij voegde hieraan toe dat *“the notion that regulators in any country believe that black cohosh may be hepatotoxic based on the scant information currently available is ludicrous. To make public policy on such poor data is not rational”*. Professor Edzard Ernst van de Universiteit van Exeter en Plymouth in het Verenigd Koninkrijk ten slotte heeft gezegd dat *“only four of the case studies reviewed by the MHRA are adequately documented to the extent that any meaningful inferences can be drawn from them. [...] I understand that regulators have to err on the safe side, but I wonder whether this is not some overreaction as black cohosh has been used for a long time.”* In navolging van Farnsworth merkte Ernst verder op dat hij niet op de hoogte is van enig weten-



Figuur 1: Schematisch overzicht van de meldingen over aan cimicifuga-gebruik gerelateerde leverschade; een vergelijking van de classificatie door het *Committee on Herbal Medicinal Products* van de EMEA en de *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* uit het Verenigd Koninkrijk. Indeling in de categorie *niet-beoordeelbaar* houdt in dat onvoldoende (literatuur)gegevens beschikbaar waren om te komen tot een afgewogen oordeel.

## Eerste claim in rechtszaak bij gebrek aan bewijs afgewezen

Onlangs is bij het *US District Court of Nebraska* in de Verenigde Staten de eerste rechtszaak gevoerd over een vergoeding voor geleden schade ten gevolge van het gebruik van cimicifuga-bevattende producten. De eiseres ontwikkelde enkele maanden na het starten met cimicifuga een acute hepatitis met celnecrosis, fibrose-vorming en cholestasis en moest hiervoor uiteindelijk een levertransplantatie ondergaan. Haar ziektegeschiedenis werd in de medische literatuur beschreven en bij evaluaties door autoriteiten (onder andere de EMEA) geclassificeerd als aanmerkelijk bewijs voor een causaal verband tussen cimicifuga en leverschade. Terwijl in de gepubliceerde casuïstiek aangegeven werd dat de patiënte geen alcohol dronk en geen drugs of andere medicatie – waaronder paracetamol, niet-steroidachtige ontstekingsremmers en kruidengeneesmiddelen – gebruikte, bleek dit tijdens de rechtszaak echter feitelijk onjuist. De vrouw dronk wel degelijk regelmatig wijn, slikte ibuprofen en had een valaciclovir-bevat- tend product voorgeschreven gekregen. Van dit laatste product, een antiviraal middel dat vooral toegepast wordt bij de behandeling van herpes-infecties, zijn incidenteel ook afwijkende leverenzym-waarden gerapporteerd die soms werden gezien als uiting van hepatitis. De rechtbank oordeelde dat de verklaringen van de door de eiseres opgeroepen getuigen –onder wie haar behandelend arts en (mede)auteur van het gewraakte artikel – niet in de rechtszaak mochten worden opgevoerd en wees de schadevergoeding af. Op basis van deze uitspraak heeft de *American Herbal Products Association* contact gezocht met de gezondheidsautoriteiten in Australië, Noord-Amerika en Europa om te pleiten voor een heroverweging van de veiligheid van cimicifuga-bevattende producten.

*Bron:* Anoniem. 19/09/2006. Black cohosh safety rep boosted by court decision (beschikbaar via <http://www.nutraingredients-usa.com/news/ng.asp?n=70681-black-cohosh-liver> (geraadpleegd op 21-09-2006)).

schappelijk of klinisch onderzoek waaruit zou blijken dat cimicifuga interfereert met de lever (citaten overgenomen uit [3]).

Het gevaar van een overtrokken reactie van overheids- wege is dat (onnodig) paniek wordt gezaaid. De advie- zen van onder andere de EMEA worden namelijk al snel uit hun verband gerukt en zonder context via de media aan het publiek gecommuniceerd. Het artikel van Wim Kohler in het NRC van 7 september is hier een voorbeeld van. Onder het kopje “Zilverkaars ligt zwaar op de lever” meldt Kohler dat de “De EMEA [...] vindt [...] dat iedereen onmiddellijk moet stoppen met zilverkaars slikken” [8]. Deze pertinent onjuiste berichtgeving heeft tot gevolg dat het bureau van de Nederlandse Vereniging voor Fytotherapie veel telefoontjes van verontruste mensen krijgt [9]. Het valt dan ook te hopen dat de huidige commotie rondom cimici- fuga in de nabije toekomst in het juiste perspectief wordt geplaatst. Dit vereist een voortdurende waak- zaamheid en voortgezet onderzoek naar de mogelijke relatie tussen het gebruik van cimicifuga en het optre- den van leverschade. Het is hierbij wenselijk dat de beschikbare en eventuele nieuwe meldingen kritisch worden beoordeeld, niet alleen op causaliteit maar ook op de betrouwbaarheid en juistheid van de verstrekte gegevens (zie kader). Op basis van de huidige gegevens volstaat op dit moment evenwel de door de EMEA gewenste aanvullende informatievoorziening aan de burger over het veilige gebruik van fytotherapeutica in het algemeen en cimicifuga in het bijzonder en lijken verdere restricties niet nodig/wenselijk.

### AUTEURSGEGEVENS:

Dr S.B.A. (Bart) Halkes is werkzaam bij PhytoGeniX BV, een bedrijf dat zich richt op het wetenschappelijk onderzoek aan bestaande fyto- therapeutica en de ontwikkeling van nieuwe plantaardige geneesmid- delen. Daarnaast is hij lid van de Commissie Keuring Fytoproducten (CKF). Dit artikel heeft hij op persoonlijke titel geschreven en ver- woordt niet noodzakelijkerwijs het standpunt van zijn werkgever of de CKF.

### BRONNEN:

1. European Medicines Agency. 18/07/2006, EMEA/269259/2006. EMEA public statement on herbal medicinal products containing *Cimicifugae racemosae rhizoma* (black cohosh, root) –serious hepatic reactions.
2. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 18/07/2006. Press release: black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) –risk of liver problems (beschikbaar via [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&cssDocName=CON2024131&cssTargetNode Id=663](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&cssDocName=CON2024131&cssTargetNode Id=663) (geraadpleegd op 20-09-2006)).
3. American Botanical Council. 20/07/2006. European agencies recommend liver warnings on black cohosh products (beschikbaar via <http://www.herbalgram.org/default.asp?c=UKblackcohoshwarning> (geraadpleegd op 20-09-2006)).
4. Halliday J. 19/07/2006. Black cohosh liver warnings sweep through Europe (beschikbaar via <http://www.nutraingredients.com/news/ng.asp?id=69240> (geraad- pleegd op 20-09-2006)).
5. Therapeutic Goods Administration. 09/02/2006. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*). New labelling and consumer information for medicines containing black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) (beschikbaar via <http://www.tga.gov.au/cm/blkcohosh.htm> (geraadpleegd op 20-09-2006)).
6. European Medicines Agency. 18/07/2006, EMEA/HMPC/269258/2006. Assessment of case reports connec- ted to herbal medicinal products containing *Cimicifugae racemo- sae rhizoma* (black cohosh, root).
7. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 2006. Black Cohosh: UK Assessment Report (beschikbaar via [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&cssDocName=CON2024131&cssTargetNode Id=663](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&cssDocName=CON2024131&cssTargetNode Id=663) (geraadpleegd op 20-09-2006)).
8. Kohler W. 07/09/2006. De pil van de week: zilverkaars ligt zwaar op de lever. NRC-Handelsblad, wetenschapsbijlage, pagina 10.
9. Persoonlijke mededeling Van Asseldonk T.