BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

Postanschrift:
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Telefon: (01888) - 307 - 0
(0228) 207 - 30
Telefax: (01888) - 307 - 5207
(0228) 207 - 5207
e-mail: poststelle@bfarm.de

An

Pharmazeutische Unternehmer

- Verteiler s. Anlage -

Nachrichtlich:

Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom	Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben	Telefon: (01888) 307 -	Bonn
	717 A-30646-55166/02	3232	14.06.2002

Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II

hier: Kava-Kava (Piper methysticum)-haltige und Kavain-haltige Arzneimittel einschließlich homöopathischer Zubereitungen mit einer Endkonzentration bis einschließlich D4.

Bezug: Anhörungsschreiben der Stufe II vom 8.11.2001

Arzneimittel: siehe Anlage

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit ergeht folgender

Bescheid

1. Die Zulassungen für die oben genannten Arzneimittel werden mit sofortiger Wirkung widerrufen. Gemäß §30 Abs. 3 Satz 2 AMG ist diese Anordnung sofort vollziehbar.
2. Für die betroffenen Arzneimittel wird nach § 69 Abs. 1 Satz 2 Nr. 4 und Satz 3 AMG der sofortige Rückruf angeordnet.
3. Nicht betroffen von diesen Maßnahmen sind
   - Arzneimittel, die nach einer im Homöopathischen Teil des Arzneibuches beschriebenen Verfahrenstechnik hergestellt werden und Kava-Kava-Zubereitungen in einer Endkonzentration niedriger als die vierte Dezimalpotenz enthalten
   - Arzneimittel, die nach einer im Homöopathischen Teil des Arzneibuches beschriebenen spargyrischen Verfahrenstechnik nach Zimpel (Vorschriften 25 und 26) hergestellt werden.

Begründung:

Die Anordnung beruht auf den Bestimmungen des § 30 Abs. 1 i. V. m. § 25 Abs. 2 Nr. 5 sowie § 39 Abs. 2 Nr. 4 des Arzneimittelgesetzes vom 24.8.1978 (BGBl. I S. 2445), zuletzt geändert durch Artikel 3 des zweiten Gesetzes zur Änderung des Medizinproduktegesetzes (2. MPG-ÄndG) vom 13. Dezember 2001 (BGBl. I S. 2704) - AMG-.

Auf der Basis der hier vorliegenden Unterlagen und Erkenntnisse hält es das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte nicht für vertretbar, dass die o. g. Arzneimittel weiterhin in den Verkehr gebracht werden, da der begründete Verdacht besteht, dass sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die gemäß § 5 Abs. 2 und § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen. Die Anordnung der oben genannten Maßnahmen ist demnach zur Vermeidung der möglichen Gefahren, die mit der Anwendung der oben genannten Arzneimittel verbunden sind, geboten.

1. Risiken einer Anwendung Kava-Kava- und Kavain-haltiger Arzneimittel

Kava-Kava- und Kavain-haltige Arzneimittel können schwerwiegende hepatotoxische Reaktionen auslösen, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen. Ihnen steht keine hinreichend belegte therapeutische Wirksamkeit gegenüber. Dieses ergibt sich auf Grund von Informationen aus mehreren Quellen:

1.1 Spontanberichte aus dem Inland

1.1.1 Unerwünschte Wirkungen an der Leber

Dem BfArM liegen insgesamt 39 spontan gemeldete Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) mit Leberbeteiligung zu Kava-Kava-Mono- und -Kombi-nations-Präparaten vor, davon 3 Fälle mit tödlichem Verlauf.

Das Spektrum der hepatotoxischen Wirkungen reicht von passager erhöhten Leberenzymwerten und Gelbsucht über cholestatische und nekrotisierende Hepatitiden bis zu Leberkoma mit Leberausfall und notwendiger Lebertransplantation. Etwa die Hälfte der Fälle ist gut, die andere für eine detaillierte Bewertung nicht ausreichend dokumentiert.

1.1.1.1 Spontanberichte mit gut dokumentierten schwerwiegenden UAWs

Im folgenden werden diejenigen schwerwiegenden Nebenwirkungen an der Leber (n=18) aufgeführt, zu denen Klinikdokumentationen, Leberhistologie und Arztberichte vorliegen und für die eine fundierte Kausalitätsbewertung möglich ist. Sie werden hier gegliedert in solche, die dem BfArM vor und solche, die nach dem Anhörungsschreiben vom 08.11.2001 übermittelt worden sind.

1.1.1.1.1 Meldungen, die dem BfArM vor dem Anhörungsschreiben vorlagen

1. BfArM 93015209: Arzneimittelhepatitis durch Kava-Kava-haltige Arzneimittel

39-jährige Patientin. Stationäre Einweisung wegen Übelkeit, Oberbauchbeschwerden, Inappetenz, Ikterus. Beginn der Symptome 12 Wochen nach Einnahme von 3 x 1 Kapsel Laitan® 100 (Challenge). Keine allergische Disposition, keine Alkoholanamnese. Leberhistologie: medikamentös induzierter toxischer Leberschaden.

Gesicherte Komedikation: orales Kontrazeptivum (OC; hier Ethinylestradiol/ Levonorgestrel). Vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) zusätzlich behauptet: Diazepam bei Bedarf. Dieses wird aber nicht durch die Primärmeldung und auch nicht durch den Arztbrief des Krankenhauses bestätigt. Nach Absetzen von Laitan® Rückbildungstendenz und Normalisierung von Transaminasen und Ikterus (Dechallenge positiv).

Beurteilung pU und Verbände:

Der pU [1] geht in seiner Stellungnahme nicht auf eine mögliche Kausalität bzgl. Kava-Kava ein, sondern kommt lediglich zu der Feststellung, dass „*... zwei der von der Patientin eingenommenen Begleitmedikamente potenziell lebertoxisch sind*“. Zu der gleichen Einschätzung kommt auch die Stellungnahme der Verbände [2]. Diese hält die Zuordnung zu Kava-Kava auf Grund der angeblichen Komedikation mit Diazepam und dem Kontrazeptivum für fragwürdig.

Beurteilung BfArM:

Die Komedikation des hormonellen Kontrazeptivums ist nicht als ursächlich für die Hepatotoxizität anzusehen, da die Patientin bis zum Eintritt der o.g. UAW über einen Zeitraum von 16 Jahren eine hormonelle Kontrazeption durchführte. Während dieses Zeitraums wurden keine dem Kontrazeptivum anzulastenden Nebenwirkungen bezüglich der Leberfunktion festgestellt.

Die vom pU und den Verbänden angeführte aber tatsächlich offenbar gar nicht erfolgte Diazepam-Medikation kann, selbst wenn es sie gegeben hätte, als Alternativursache ebenfalls nicht in Frage kommen, da sie nur bei Bedarf erfolgt sein soll und ebenso wie die Relation zwischen UAW und OC-Anwendung ein Dechallenge-Muster vermissen lässt. Dieses besteht nur in Bezug auf die Kava-Kava-Gabe.

Da Challenge und Dechallenge passen und keine Alternativursachen erkennbar sind, ist der Kausalzusammenhang als wahrscheinlich anzusehen. Dies entspricht auch der Beurteilung im Entlassungsbericht der Klinik.

2. BfArM 94006568: Schwerer toxischer Leberparenchymschaden

69-jährige Patientin. Einnahme von Laitan® 100 2-3 x 1 Kapsel wegen depressiver Verstimmung über einen Zeitraum von 2 Jahren. Zusätzlich seit einem Jahr Komedikation mit Johanniskraut (Neuroplant®), bei Bedarf Maaloxan. Stationäre Aufnahme wegen unklarem Ikterus bei erhöhten Werten für Bilirubin, SGOT, SGPT und γGT. Die Leberbiopsie zeigte einen schweren toxischen cholestatischen Leberparenchymschaden.

Beurteilung pU:

Dieser [1] sieht keinen Kausalzusammenhang zwischen Kava-Kava-Medikation und der toxischen Leberreaktion, weil der zeitliche Abstand ungewöhnlich lang gewesen sei, und zwar länger als der zur Hypericum-Medikation.

Beurteilung BfArM:

Die Argumentation des pU bezüglich des komedizierten Johanniskrauts als ebenfalls hepatotoxisch greift nicht. Weder in Martindales „The Complete Drug Reference“ noch in Hagers-Handbuch (2001) oder „Meyler‘s Side Effects of Drugs“ noch in Literaturrecherchen finden sich Aussagen zu lebertoxischen Reaktionen unter Johanniskraut.

Der zeitliche Abstand zwischen Beginn der Einnahme von Kava-Kava und dem Auftreten des Ereignisses (2 Jahre) ist zwar länger als die vom pU angeführten „durchschnittlichen“ 5 – 90 Tage, ist aber bei fehlenden anderen Ursachen (Grundkrankheiten, Komedikation) nur teilweise entlastend. Der Fall wird daher durch das BfArM als in möglichem Kausalzusammenhang mit Kava-Kava stehend beurteilt.

3. BfArM 94901308: Akute Hepatitis mit Ikterus

50-jährigen Patientin. Nach 6-wöchiger Einnahme von Laitan® 100 (3 x 1 Kapsel) (Challenge) entwickelte sich eine akute toxische Hepatitis. Keine Alkoholanamnese. Komedikation: Furosemid / Atenolol / Terfenadin.

Leberbiopsie: das histologische Bild spricht für eine medikamentöse Hepatitis.

Beurteilung pU:

Der pU kommt zu der Feststellung [1], dass die Histologie des Lebergewebes (Medikamentenschaden vom hepatitischen Typ) auch Hinweise auf eine schon länger bestehende Hepatitis ergab, so dass der Leberschaden möglicherweise schon vor der Applikation von Kava-Kava vorlag. Für die akute Situation sei die Komedikation verantwortlich zu machen.

Beurteilung BfArM:

Es ist bedauerlich, dass in der kritischen Wertung der Biopsie seitens der Pathologen in diesem Zusammenhang keine Aussage über die früher abgelaufene Hepatitis A der Patientin getroffen worden ist. Die Ätiologie der vorliegenden Hepatitis kann zwar auf Grund einer anamnestischen allergischen Diathese nicht zweifelsfrei geklärt werden, wie auch die Verbände [2] ausführen. Festzustellen ist aber, dass die Patientin bis zur Einnahme des Kava-Kava-haltigen Arzneimittels eine klinisch unauffällige Leberanamnese hatte und dass die aktuellen immuno-serologischen Labordaten keine Autoimmun-Hepatitis bestätigten.

Die vom pU als „potenziell lebertoxisch“ dargestellte Komedikation Furosemid / Atenolol / Terfenadin ist einer differenzierteren Beurteilung zu unterziehen: Für Furosemid ist eine Lebertoxizität nicht belegt. Der Betarezeptorenblocker Atenolol wurde lt. Arztbrief seit 5 – 6 Jahren ohne wesentliche UAWs toleriert. Er wurde nach zwischenzeitlicher Pause in der Akutphase bereits während des Krankenhausaufenthaltes erneut eingesetzt; danach fielen die Leberwerte weiter ab (Dechallenge). Dass die jetzt aufgetretene Leberreaktion durch das Antihistaminikum Terfenadin ausgelöst wurde, ist unwahrscheinlich, da das Arzneimittel seit 12 Jahren gut toleriert worden war. Zumindest ist dieses Arzneimittel offenbar nicht „überschwellig“ wirksam gewesen, so dass es allenfalls zu der Manifestation der Leberreaktion durch die zusätzliche Kava-Kava-Medikation beigetragen haben könnte.

Da Challenge und Dechallenge positiv und keine Alternativursachen offensichtlich sind, wird der Kausalzusammenhang als wahrscheinlich eingestuft.

4. BfArM 98004297: Leberversagen mit Todesfolge

81-jährige Patientin. Drei Monate nach Einnahme von Kavatino® (tgl. 120 mg Kava-Kava-Extrakt) generalisierter Ikterus. Komedikation mit Hydrochlorothiazid und Crataegus-Extrakt.

Stationäre Aufnahme unter dem Bild einer akuten cholestatischen Hepatitis. Labor: Syntheseeinschränkung im Bereich der Gerinnungseiweiße. Trotz sofortiger Einleitung intensivmedizinischer Maßnahmen Verschlechterung des Zustandes bis hin zum Bild des akuten Leberversagens. Komplikation durch Subarachnoidalblutung. Die Patientin verstarb drei Tage nach der stationären Aufnahme. Bei der Autopsie wurde eine akute Leberdystrophie mit massiven Leberzellnekrosen auf dem Boden einer histologisch nachweisbaren toxischen Hepatopathie gefunden.

Beurteilung pU und Verbände:

In ihrer Stellungnahme kommen die Verbände, und die pU zu dem Ergebnis, dass bei diesem Todesfall eine hepatische Vorschädigung durch Alkoholabusus nicht ausgeschlossen werden könne und somit der kausale Zusammenhang zur Einnahme von Kava-Kava unwahrscheinlich [2] oder fraglich erscheine [3] bzw. nicht zu beurteilen sei [4], oder sie gehen auf Grund der Autopsie davon aus, dass die Patientin wegen Alkoholkonsums *„... in jedem Fall an Leberversagen gestorben wäre“* [5].

Beurteilung BfArM:

Dieser Argumentation kann seitens des BfArM nicht gefolgt werden. Im Arztbrief wird explizit erwähnt, dass bei der Patientin kein Alkoholabusus bestand. Im Autopsiebericht finden sich zwar Residuen einer chronischen Pankreatitis, aber keine alkoholtypischen Befunde und kein Hinweis, dass die hochgradige Leberatrophie (Gewicht 570 g) auf eine mögliche Alkohol-Noxe zurückzuführen sei.

Auch die genannte Komedikation (Hydrochlorothiazid / Crataegus-Extrakt) ist nicht mit dem Risiko einer fulminanten Hepatotoxizität, wie sie hier aufgetreten ist, behaftet. Die Patientin war 3 Monate zuvor in die SCOPE-Studie (Candesartan vs. Placebo, Patientin im Placeboarm) aufgenommen worden. Daher ist davon auszugehen, dass die Einschlussuntersuchungen keine Leberfunktionsstörungen oder entsprechende klinische Auffälligkeiten zeigten.

Der Kausalzusammenhang mit Kava wird daher seitens des BfArM als wahrscheinlich angesehen. In ihrer abschließenden kritischen Beurteilung des Krankheitsverlaufs kommen auch die behandelnden Ärzte zu der Feststellung, *„... die Nebenwirkungen der übrigen Medikamente waren nicht mit dem Krankheitsbild zu vereinbaren“*.

5. BfArM 99006005: Akute toxische, nekrotisierende Hepatitis

33-jährige Patientin. Stationäre Aufnahme unter dem Bild einer akuten Hepatitis 4 Monate nach Einnahmen von Kavatino® Kapseln mit 60 mg Kavapyron (3 x 1 pro Tag) und Komedikation von Cisaprid (Propulsin®, 3 x 1). Kein Alkoholabusus und keine dokumentierten weiteren Risikofaktoren. Leberhistologie: ausgedehnter toxischer Leberparenchymschaden. Auf Grund von nachgewiesenen Antikörpern ist von einem ersten Schub einer Autoimmunhepatitis auszugehen. Unter hochdosierter Kortikoidmedikation Normalisierung der Leberparameter.

Beurteilung BfArM:

Da Kava-Kava und Cisaprid gleichzeitig genommen wurden (sowohl der Einnahmebeginn als auch die Dauer der Medikation sind fast zeitgleich) ist hier eine Zuordnung der hepatotoxischen Effekte zu einem der beiden Arzneimittel nicht möglich. Der Auslöser der Hepatitis ist lt. Krankenhausbericht in der Einnahme von Kava-Kava oder Cisaprid zu sehen.

Die Kausalverknüpfung zwischen Kava-Kava-Medikation und der Hepatotoxizität ist als wahrscheinlich i.S. einer Auslösung oder Mitbeteiligung zusammen mit Cisaprid anzusehen.

6. BfArM 99006200: Erhöhte Transaminasen-Aktivität, Verdacht auf akute Hepatitis

35-jährige Patientin. Wegen Depressionssymptomatik 1 x tgl. 1 Tbl. Antares® 120 mg. Nach 3 Monaten Transaminasenanstieg, Verdacht auf akute Hepatitis. Gleichzeitig mit Kava-Kava Verabreichung eines Hypericum-Präparates (2 x tgl.). Nach Absetzen der Arzneimittel Transaminasenwerte rückläufig.

Beurteilung pU:

Der pU [4] selbst bewertet den Kausalzusammenhang zwischen der aufgetretenen unerwünschten Reaktion und Kavapyronen als wahrscheinlich und ergänzt in seiner Stellungnahme, es „... *bestand allerdings außerdem eine medikamentöse Polytherapie (Johanniskraut-Präparat), die die Entstehung der toxischen Lebererkrankung begünstigt oder auch verursacht haben könnte“*.

Beurteilung BfArM:

Auch hier gilt - wie in der Diskussion zum BfArM-Fall Nr. 94006568 bereits ausgeführt - dass es keine Daten oder Hinweise gibt, die eine Lebertoxizität von Hypericum belegen. Daher ist in diesem Fall von der alleinigen Verursachung der hepatotoxischen Reaktion durch Kavapyrone auszugehen. Da Challenge und Dechallenge positiv und Alternativursachen nicht erkennbar sind, lautet die BfArM-Beurteilung zur Kausalverknüpfung: wahrscheinlich.

7. BfArM 00005994: Fulminantes Leberversagen mit Lebertransplantation

50-jährige Patientin. Über einen Zeitraum von sieben Monaten Einnahme von 60 mg Kavapyronen pro Tag. Darauf Ikterus mit Bilirubinwerten von ca. 400 µmol/l und Transaminasenwerte von 1000 U/l. Eine initial durchgeführte Leberbiopsie ergab den Nachweis von Leberzellnekrosen in einem Ausmaß von ca. 45% des Organs. Auf Grund weiterer klinischer Verschlechterung Dringlichkeitsmeldung zur Lebertransplantation. Eine transjuguläre Leberbiopsie vor der Lebertransplantation ergab den Nachweis von nur 15% erhaltenen Leberzellen mit fortdauernden toxischen Zellschäden. Nach Eintreten eines hepatischen Komas erfolgte eine orthotope Lebertransplantation. Im postoperativen Verlauf zeigte sich eine deutliche Besserung des Allgemeinzustandes ohne wesentliche Komplikationen.

Die Komedikation der Patientin hatte eine Hormonsubstitutionstherapie (Estradiolvalerat / Levonorgestrel) sowie Metformin und Glimepirid umfasst.

Beurteilung Verbände:

Die Verbände [2] diskutieren in ihrer Stellungnahme zwar über die Sicherheit einiger Meldedaten und über mögliche andere, aber nicht genannte, potenzielle Auslöser und die „späte“ Diagnose, kommen aber abschließend zur Beurteilung, dass tatsächlich ein histologischer Nachweis eines ursächlichen Zusammenhanges vorliege.

Beurteilung BfArM:

Die gleichzeitige Anwendung von Kava-Kava mit der o. g. Komedikation lässt die Zuordnung der Leber-schädigenden Wirkung zu einem der Arzneimittel als schwierig erscheinen, da alle diese Arzneimittel über hepatotoxische Eigenschaften verfügen.

Kava-Kava wird jedoch von den behandelnden und meldenden Ärzten aus dem Transplantationszentrum Rostock, das diesen Fall veröffentlicht hat [27], als wahrscheinlich ursächlicher Auslöser für das fulminante Leberversagen der Patientin mit anschließender Lebertransplantation angesehen: *„... histologischer Nachweis eines Zusammenhanges der Leberveränderungen mit Kava-Einnahme bei Ausschluss anderer Ursachen.“* Das BfArM hält eine Verursachung der toxischen Leberveränderungen durch Kava-Kava zumindest im Sinne einer mit der Komedikation synergistischen Wirkung ebenfalls für wahrscheinlich.

8. BfArM 00008627: Fulminantes Leberversagen mit Transplantation

23-jährige Patientin. Nach Medikation von Antares® 120 mg, 2 x 1 Tbl., über 4 Monate akutes Leberversagen, das eine Transplantation notwendig machte. Diese war primär erfolgreich; es trat aber eine Virushepatitis auf. Die Patientin verstarb. Die Histopathologie: massive Lebernekrose mit weitgehender Destruktion des Leberparenchyms.

Die Patientin hatte eine unauffällige internistische Anamnese, die Hepatitis-Serologie und die Untersuchung auf M. Wilson hatten ein negatives Ergebnis, eine portale Fibrose und eine Zirrhose wurden ausgeschlossen. Während der Kava-Kava-Medikation stand die Patientin unter ärztlicher Überwachung. Es war eine Komedikation mit Rizatriptan (bei Bedarf) sowie mit einem Kontrazeptivum (Ethinylestradiol + Norgestimat) erfolgt. Der initiale Verlauf des Falles ist als Abstrakt veröffentlicht worden [26], der tödliche Ausgang des Krankheitsgeschehens war bei Publikation noch nicht bekannt.

Beurteilung pU und Verbände:

Der pU [4] weist auf die mit 240 mg doppelte maximale Tagesdosierung hin. Zusätzlich diskutiert er eine vorbestehende Infektion mit einem Zytomegalie-Virus. In seiner Stellungnahme behauptet der pU [5] außerdem, dass hier ein regelmäßiger Schmerzmittelkonsum (mit hepatotoxischen Wirkungen) vorgelegen habe.

Auch die Verbände-Stellungnahme [2] mutmaßt über begleitende Selbstmedikationen bei Migräne und Angstsymptomatik mit möglichem eigenem oder die Hepatotoxizität verstärkendem Potenzial.

Beurteilung BfArM:

Der Hinweis des pU auf die überhöhte Dosis ist richtig, spricht aber nicht gegen eine Kausalverknüpfung zwischen der Kava-Kava-Medikation und der hepatotoxischen Reaktion, sondern eher dafür, dass höhere Dosen von Kava-Kava eine höhere Hepatotoxizität aufweisen könnten. Die vom pU als möglicherweise vorbestehend diskutierte Infektion mit einem Zytomegalie-Virus und einer daher primären oder zusätzlichen virusbedingten Leberschädigung ist erst nach der Lebertransplantation aufgetreten. Entsprechend heißt es im Arztbrief: *„... trotz primär erfolgreicher Transplantation war der Verlauf leider kompliziert durch multipelste Komplikationen der LTX. Zu rezidivierenden Weichteil-Infekten kamen verschiedene opportunistische Infektionen unter Immunsuppression (PCP, CMV, invasive Aspergillose) ...“*.

Nicht auszuschließen ist eine Interaktion zwischen Rizatriptan und Kava-Kava am Cytochrom P450-2D6-Isoenzym mit der Folge von erhöhten Kava-Kava-Konzentrationen und verstärkter Hepatotoxizität. Hierzu liegen aber keine positiven pharmakokinetischen Befunde vor. Für die vom pU und den Verbänden vermutete Dauertherapie mit Rizatriptan gibt es ebenfalls keinen Anhalt: Aus den Unterlagen ist klar erkennbar, dass diese Medikation nur bei Bedarf erfolgte.

Auf Grund des zeitlichen Zusammenhanges zwischen der Kava-Kava-Medikation und der Hepatotoxizität wird der Kausalzusammenhang zwischen Kava-Kava und der hepatotoxischen Reaktion mit möglich bis wahrscheinlich bewertet.

9. und 10. BfArM 01003950/51: Rezidiv einer toxischen Kava-Kava-induzierten Hepatitis (Reexposition)

56-jährige Patientin. Sowohl 1993 als auch im Januar 2001 wurden jeweils nach Einnahme eines Kava-Kava-haltigen Arzneimittels asymptomatische Erhöhungen der Transaminasenaktivität festgestellt (positive Rechallenge). Die Komedikation 2001 umfasste diverse Erkältungsmittel, L-Tyroxin, Estradiolpflaster, Omeprazol, Candesartan und Losartan. Unter einer Glucocorticoid-Therapie normalisierte sich das Krankheitsbild.

Bereits 1993 hatte eine Leberbiopsie den Verdacht auf eine medikamentös-toxische Genese ergeben. Im März 2001 wurde erneut eine Leberbiopsie durchgeführt. Der histologische Befund belegte eindeutig eine medikamentös-toxisch bedingte Parenchymschädigung. Hinweise auf eine HCV-, CMV- oder EBV-Infektion fehlen, Antikörpertests gegen ANA und dsDNA waren negativ.

Beurteilung pU und Verbände:

Der pU [4] beurteilt den Kausalzusammenhang als wahrscheinlich. Ein weiterer pU [5] und die Verbände [2] äußern dagegen Zweifel an der Reexposition.

Beurteilung BfArM:

Es handelt sich hier um eine gesicherte positive Reexposition mit der Einschränkung, dass das 1993 eingenommene Kava-Kava-Präparat nicht mehr benannt werden kann. Zweifel an der Reexposition sind ausgeräumt durch die Re-Evaluierung der behandelnden Ärzte (siehe Epikrise vom 12.06.01 Prof. Layer zum Abschlussbericht) und den Brief der Patientin vom 13.07.01.

Unter den Begleitmedikationen dominieren Erkältungsmittel ohne hepatotoxische Wirkungen (Acetylcystein, dolo-dobendan®, Lemocin®, Otriven®, Pimafucin®, Salviathymol®) und spielen daher in der Kausalitätsdiskussion keine Rolle.

Die weitere Komedikation der Patientin umfasste mit Omeprazol (bei Bedarf), Candesartan (5 Monate vor Ereignis abgesetzt), Losartan/HCT sowie L-Thyroxin® und einem Estradiol-Pflaster Arzneimittel, für die leberschädigende Nebenwirkungen beschrieben sind. Anders als bei Kava-Kava liegt aber für keines dieser Arzneimittel eine positive Reexposition vor. Es ist allenfalls möglich, dass die komedizierten Arzneimittel, für die ebenfalls hepatotoxische Wirkungen beschrieben wurden, einen additiven Effekt entfaltet haben. Eine Verletzung einer Kontraindikation auf Grund zu vermeidender Interaktionen mit Kava-Kava liegt hier aber nicht vor. Angesichts der nur für Kava-Kava zutreffenden Reexposition mit zweifachem Auftreten der hepatotoxischen Reaktion halten wir die Kausalverknüpfung dieser UAW mit der Kava-Kava-Medikation für sicher.

11. BfArM 01006229: Schwere nekrotisierende Hepatitis mit Lebertransplantation

32-jähriger Patient. Nach 3-monatiger Einnahme von bis zu 2 x 1 Tbl. Antares® 120 mg eine schwere nekrotisierende Hepatitis mit hochpathologischen Transaminasen- und Bilirubinwerten um 300 µmol/l. Die Komedikation bestand aus einem Baldrianwurzel-extrakt-Präparat (gelegentlich). Vorerkrankungen der Leber sind nicht bekannt.

Eine Virushepatitis und eine Autoimmunhepatitis wurden serologisch ausgeschlossen. Nicht nachweisbar war eine Leberschädigung durch Störung des Kupfer- bzw. Eisenstoffwechsels. Bei der stationären Aufnahme war bereits eine verminderte Syntheseleistung (Quick-Wert 49 %) mit progredientem Verlauf feststellbar. Nach Lebertransplantation kam es zu einem Transplantatversagen wegen Verschlusses des Aorteninterponates (Thrombose der Arteria hepatica), eine Retransplantation verlief erfolgreich. Die Histologie der explantierten Leber zeigte eine deutlich fortgeschrittene Fibrose, brückenbildende Parenchymnekrosen sowie läppchenzentrale Nekrosen.

Beurteilung pU und Verbände:

Während die Kooperation Phytopharmaka [3] den Zusammenhang mit der Kava-Kava-Gabe als wahrscheinlich betrachtet, verweist der pU [4] auf die hohe Dosierung von 240 mg Kavapyronen. Die Verbände [2] meinen, dass die Informationen zum Fall unzureichend seien und eine Beurteilung nicht zuließen. Außerdem wird in der Stellungnahme der Verbände über fragliche Komedikationen spekuliert *(„... Erfahrungen zeigen, dass gerade Angsterkrankungen .... in der Regel mit teils langjährigen, teils vielfältigen Behandlungsversuchen durch den Patienten selbst und durch Ärzte einhergehen“).*

Beurteilung BfArM:

Es wurde sowohl eine Virushepatitis als auch eine autoimmune Hepatitis ausgeschlossen. Eine relevante Grunderkrankung lag nicht vor, und im Gegensatz zur Spekulation der Verbände über weitere Komedikation wurde der Baldrianwurzel-Extrakt lediglich bei Bedarf verabreicht. Dieser ist im übrigen gar nicht hepatotoxisch. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass sowohl dem BfArM als auch den Gutachtern eine ausführliche Dokumentation in Form von Arztbriefen aus der behandelnden Klinik mit detaillierten Labor- und Befundverläufen (einschließlich der Histologie des Explantates) vorliegt, können Behauptungen über weitere Komedikation nicht nachvollzogen werden. Daher wird die Kausalverknüpfung zwischen dem Kava-Kava-haltigen Arzneimittel und den aufgetretenen hepatotoxischen Reaktionen als wahrscheinlich bewertet. Dieses entspricht auch der Einschätzung des Transplantationszentrums. Es ist allerdings festzustellen, dass die Dosierung mit 240 mg oberhalb des in der Monographie empfohlenen Standardbereiches (60-120 mg) lag.

1.1.1.1.2 Meldungen, die das BfArM nach dem Anhörungsschreiben erhielt

12. BfArM 01006939: Schwere nekrotisierende Hepatitis

36jähriger Patient. Nach 6-wöchiger Einnahme von 1 x 1 Tbl. Laitan® (100 mg) nekrotisierende Hepatitis, die konservativ behandelt werden konnte.

Außer einer Pneumonie (6 Jahre zuvor) waren keine Vorerkrankungen an der Leber und keine Komedikation bekannt. Die Leberhistologie bestätigt die nekrotisierende Hepatitis mit toxischem Schädigungsmuster. Eine virale Genese und eine Autoimmunerkrankung wurden ausgeschlossen, ein Hinweis auf andere Toxine lag nicht vor.

Beurteilung BfArM:

Auf Grund der gut dokumentierten klinischen Unterlagen, die das Fehlen einer Komedikation und anderer Risikofaktoren ausweist, und in Übereinstimmung mit dem histologischen Befund ist bezüglich der Kava-Kava-Medikation von einer wahrscheinlichen Kausalitätsverknüpfung auszugehen.

13. BfArM 01010536: Akute nekrotisierende Hepatitis mit Zeichen des Leberversagens

45-jährige Patientin. Nach mehrmonatiger Einnahme von täglich 1 Tbl. Maoni® 120 mg Diagnose einer akuten nekrotisierenden Hepatitis mit Zeichen des Leberversagens.

Außer der gelegentlichen Komedikation eines Artischockenpräparates waren in den letzten 4 Monaten davor von der Patientin keine Arzneimittel eingenommen worden. Ein übermäßiger Alkoholkonsum lag nicht vor. Die Ergebnisse der serologischen Untersuchungen war negativ. Nach Absetzen des Kava-Kava-Präparates konnte die Patientin mit gebessertem Allgemeinzustand entlassen werden.

Beurteilung pU:

Der pU stellt lediglich fest, „*... dass der Einzelfall als UAW einzustufen ist ...*“, nimmt aber keine weitere Kausalitätsbewertung vor.

Beurteilung BfArM:

Angesichts des zeitlichen Zusammenhangs zwischen der Kava-Kava-Medikation und der hepatotoxischen Reaktion, der Besserung des Zustandes nach Absetzen des Präparates (Dechallenge) und fehlender alternativer Risikofaktoren wird der Kausalzusammenhang zwischen Kava-Kava-Präparat und der unerwünschten Arzneimittelwirkung als wahrscheinlich bewertet.

14. BfArM 02000370: Symptome einer Leberzirrhose

50-jährige Patientin. Nach 3 ½-monatiger Einnahme von 2 Tbl. Antares® 120 mg tgl. wegen depressiver Zustände Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Nach Einweisung in die Klinik Feststellung einer Leberzirrhose mit Child-Pugh-Klassifikation A (5 Punkte). Eine Infektion und eine Autoimmunerkrankung wurden ausgeschlossen. Als Komedikation waren ein Estradiol/Levonorgestrel-Präparat (langjährige Einnahme) und Cyclandelat (Migräneintervallbehandlung) zu ermitteln. Nach Absetzen aller Medikamente besserte sich der Allgemeinzustand langsam, weitere Daten zum klinischen Verlauf werden derzeit noch erhoben.

Beurteilung pU:

Der pU [4] bewertet, obwohl die Patientin vor der Einnahme des Kava-Kava-haltigen Präparates anamnestisch keine Auffälligkeiten bezüglich eventueller Nebenwirkungen ihrer z. T. langjährig bestehenden Komedikation zeigte, den Sachverhalt mit den Worten *„...kommen bereits auf Grund der wenigen bekannten Daten kausal für die Entstehung der hepatischen Erkrankung mehrere Risikofaktoren zusammen ...“* und führt zusätzlich zu der Estradiol-Medikation die erhöhte Kava-Kava-Dosierung sowie Interaktionsmöglichkeiten, eine evtl. Migräne-Akutbehandlung und eine frühere berufliche Quecksilberexposition an.

Beurteilung BfArM:

Die vom pU angenommenen Interaktionsmöglichkeiten sind Spekulation ohne Grundlage, die von ihm angenommene Migräne-Behandlung ist nicht dokumentiert und die frühere Quecksilberexposition nicht gesichert. Aus den vorliegenden Unterlagen ist eindeutig erkennbar, dass die Patientin vor der Einnahme von Kava-Kava keine Auffälligkeiten bezüglich eventueller Nebenwirkungen ihrer bestehenden Medikation zeigte. Der Zeitrahmen von 3 ½ Monaten ist für die Entwicklung einer Leberzirrhose sicherlich zu kurz; Gegenstand der Kausalitätsbeurteilung kann daher nur die akute Manifestation klinischen Symptome sein. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass eine Infektion und eine Autoimmunerkrankung während des klinischen Aufenthaltes ausgeschlossen wurden, ist - selbst wenn von einer nicht klinisch manifest gewordenen Leberschädigung durch Estradiol ausgegangen wird - die Manifestation der unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Kava-Kava-Medikation zuzuschreiben, also wahrscheinlich im Sinne einer Mitbeteiligung, möglich im Sinne einer alleinigen Kausalität. Die Medikation von 2x120mg war höher als die obere Grenze (120 mg) des in der Monographie angegebenen Bereiches.

15. BfArM 02001414: Medikamenteninduzierte akute Hepatitis

46-jährige Patientin. Nach 4-wöchiger Einnahme von Antares® (360 mg tägl.) Sklerenikterus mit Anstieg der Transaminasenwerte. Unter entsprechender Therapie wieder Abnahme der Leberwerte. Keine Begleitmedikation. Serologisch wurden Hepatitis A, B und C sowie Epstein-Barr-Virus ausgeschlossen, Zytomegalie IgG waren grenzwertig nachweisbar, Zytomegalie IgM konnten nicht nachgewiesen werden.

Beurteilung pU:

In seiner Stellungnahme kommt der pU [4] zu dem Schluss, dass die vorhandenen Informationen auf einen wahrscheinlichen kausalen Zusammenhang mit der Einnahme des Kava-Kava-Päparates hinweisen.

Beurteilung BfArM:

Bei gegebenem zeitlichen Zusammenhang und positiver Dechallenge-Reaktion, fehlender Komedikation und Ausschluss anderer Ursachen wird der Kausalzusammenhang als wahrscheinlich bewertet. Dosierung deutlich oberhalb des in der Monographie angegebenen Bereiches (Obergrenze 120 mg), Hinweis auf geringe therapeutische Breite.

16. BfArM 02002090: Erhöhung der Transaminasenaktivität

Patientin unbekannten Alters. Vorbestehender Morbus Bechterew. Nach Einnahme von 4 - 6 Kapseln Kavasedon® in einem Zeitraum von ca. einer Woche massive Erhöhung der Transaminasenaktivität, die zur Krankenhaus-Einweisung führte. Nach Absetzen des Kava-Kava-haltigen Arzneimittels wie auch aller komedizierten Medikamente (Sulfasalazin, Diclofenac, Buscopan bei Bedarf, Medroxyprogesteron, Omeprazol) normalisierten sich die Leberenzymwerte. Nach Reexposition mit Sulfasalazin, Diclofenac und Omeprazol im Rahmen der Behandlung des Morbus Bechterew wurden normale Leberwerte gemessen.

Beurteilung pU:

Der pU [8] bewertet die UAW als Diclofenac-bedingt („... *vermutliche NSAR-Transaminitis durch Diclofenac*.“).

Beurteilung BfArM:

Der Buscopan-Wirkstoff Butylscopolamin ist in Bezug auf UAWs an der Leber als unauffällig einzustufen. Was das Medroxyprogesteron anbetrifft, so gilt dessen Hepatotoxizität ebenfalls als nicht ausgeprägt. Außerdem manifestiert sich eine solche eher als Cholestase (Bilirubinanstieg), als dass es unter diesem Arzneistoff zu Hepatozytenschäden (mit Transaminasenanstieg) käme. Daher passen die hier vorliegenden Befunde nicht zum UAW-Muster von Medroxyprogesteron. Angesichts positiver Challenge- und Dechallenge-Reaktionen in Bezug auf die Kava-Kava-Medikation, des Fehlens eines Effektes bei Sulfasalazin/Diclofenac/Omeprazol-Reexposition und auch sonst nicht erkennbarer alternativer Ursachen ist ein Kausalzusammenhang zwischen der Einnahme des Kava-Kava-haltigen Arzneimittels und der Krankheitssymptome bei der Patientin als möglich bis wahrscheinlich anzusehen.

17. BfArM 02002378: Leberversagen mit Todesfolge nach Transplantation

61-jährigen Patientin. Nach 12-wöchiger Einnahme eines Kava-Kava-haltigen Arzneimittels (120 mg tägl.) fulminantes Leberversagen. Stationäre Aufnahme; während dessen Multiorganversagen. Nach einer zunächst erfolgreichen Lebertransplantation kam es im weiteren Verlauf zu multiplen Komplikationen, die letztlich zum Tod der Patientin führten.

Beurteilung BfArM:

Den Kausalzusammenhang zwischen der Kava-Kava-Einnahme und dem letztlich tödlich verlaufenden Leberversagen bewertet das BfArM mit wahrscheinlich, weil die UAW ca. 12 Wochen nach Einnahmebeginn auftrat und weil die Begleitmedikamente (Omeprazol, Cholspasmin, Ginkgo biloba-Extrakt) seit langem ohne Nebenwirkungen eingenommen worden waren, z.T. seit 10 Jahren.

Die Ärzte des Klinikums Rechts der Isar München bewerten den Kausalzusammenhang gleich (*„sehr wahrscheinlich“*).

18. BfArM 02003010: Leberversagen mit hepatischer Enzephalopathie Stadium I

40-jährige Patientin. Keine wesentlichen Vorerkrankungen. Sechs Monate lang Einnahme Kava-Kava-haltiger Arzneimittel, evtl. in überhöhter Dosierung. Dann zunehmende Nahrungsunverträglichkeit, entfärbter Stuhl (seit ca. 10 Tagen) und dunkler Urin. Stationäre Aufnahme. Die initialen Laborparameter zeigten einen Bilirubinwert von 25 mg/dl, erhöhte Transaminasenwerte (GOT 720, GPT 620), einen Ammoniakspiegel von 125 mg/dl und einen Quick-Wert von 33 %. Beginnende Verbrauchskoagulopathie, hepatische Enzephalopathie Stadium I. Serologische Untersuchungen auf Antikörper (HAV, HBV, HCV), CV-PCR und Zytomegalievirus-Antikörper unauffällig. Die Patientin wurde mit fulminantem Leberversagen zur Transplantation verlegt.

Beurteilung BfArM:

Das BfArM bemüht sich gegenwärtig um zusätzliche Informationen zu Komedikation, Verlauf und Ausgang der UAW. Auf der Basis der derzeit vorhandenen Unterlagen muss als Ursache des Leberversagens die Einnahme von Kava-Kava (hier Kavosporal®) mindestens als möglich eingestuft werden.

1.1.1.2 Spontanberichte mit nicht schwerwiegenden UAWs

Neben den oben diskutierten UAW-Berichten liegen 21 weitere Meldungen zu weniger schwerwiegenden Leberstörungen vor, davon zwei unter Kava-Kava-haltigen Kombinations-Arzneimitteln. Diese wurden in der Mehrzahl (14) bzgl. der Kausalverknüpfung als "möglich" bewertet, zwei mit "unwahrscheinlich", fünf Berichte waren auf Grund der vorhandenen Daten "nicht beurteilbar".

1.1.2 Spontan berichtete UAWs an anderen Organsystemen

Dem BfArM sind außer den UAW, die das Leber-Galle-System betreffen, Nebenwirkungen an anderen Organsystemen gemeldet worden, insbesondere Urtikaria, Hautausschlag verschiedener Schweregrade, Sehstörungen, Tachykardie, Schwindel, Dyspnoe, Agitiertheit.

1.2 Publizierte Fallberichte aus Deutschland

Das Auftreten von Leberzellschädigungen durch Kava-Kava-Präparate wurde in mehreren Publikationen und Kasuistiken dargestellt.

1.2.1 Strahl et al. [12]

Beschrieben werden Anamnese und Verlauf einer Leberschädigung bei einer 39-jährigen Patientin ohne nennenswerte Vorerkrankungen, die nach Einnahme eines Kava-Kava-Päparates wegen erhöhter Transaminasenwerte stationär aufgenommen wurde. Die Komedikation (ein Ovulationshemmer mit Desogestrel / Ethinylestradiol) war ohne Nebenwirkungen seit 6 Jahren eingenommen worden, außerdem gelegentlich Johanniskraut und verschiedene andere Antidepressiva. Die Leberbiopsie zeigte eine ausgeprägte diffuse und nekrotisierende Hepatitis. Nach Absetzen aller Medikamente stiegen die Transaminasenwerte zunächst noch weiter an, und es entwickelte sich eine Leberinsuffizienz. Nach sieben Tagen waren die Transaminasenwerte rückläufig und normalisierten sich dann vollständig. Nach zwei Wochen kam es zu einem erneuten Transaminasenanstieg. Eine detaillierte Medikamentenanamnese ergab, dass die Patientin erneut Kavapyrone eingenommen hatte, diesmal ohne jegliche medikamentöse Zusatztherapie. Bei Aussetzen dieser erneuten Kavapyron-Medikation und ohne weitere spezifische Therapie konnte die Patientin bei klinischer Besserung entlassen werden.

Die Autoren meinen, dass Kavapyrone als ein exogenes Agens für die Auslösung der toxischen nekrotisierenden Hepatitis verantwortlich seien. Passend hierzu sind die Veränderungen der Transaminasenwerte mit vollständiger Normalisierung in zeitlich enger Korrelation zum

Starten, Absetzen und erneuten Beginn der Kava-Kava-Medikation. Daher gehen die Autoren von einem Kausalzusammenhang aus. Obwohl bei gleichzeitiger Einnahme anderer potenziell hepatotoxischer Präparate - hier: eines Ovulationshemmers - synergistische Wirkungen möglich sind, lege der zweite Hepatitisschub nach alleiniger Reexposition mit dem Kava-Kava-haltigen Arzneimittel den Kausalzusammenhang mit diesem nahe.

Der pU [4] wertet den Kausalzusammenhang in diesem Fall als wahrscheinlich und spricht ebenfalls von einer positiven Reexposition. Der pU [5] geht von einem weitgehend gesicherten Verdachtsfall aus, bei dem ein Kausalzusammenhang mit der Einnahme eines Kava-Kava-haltigen Arzneimittels bei monographiekonformer Dosierung vorliegt, allerdings in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Das BfArM schließt sich der Beurteilung an, dass die Kausalverknüpfung als sicher anzusehen ist, zumindestens im Sinne eines additiven Effektes zusammen mit dem Ovulationshemmer.

1.2.2 **Kraft et al.** [13]

Berichtet wird über eine 60-jährige Patientin, die nach Behandlung mit einem Kava-Kava-Präparat (Antares® 120 mg in wechselnden Dosierungen über 1 Jahr) wegen Gewichtsverlusts und Ikterus stationär aufgenommen wurde. Alkoholgenuss wurde verneint. Die Komedikation bestand aus gelegentlicher Einnahme von Etilefrin-HCL und Piretanid. Labor bei der Aufnahme: stark erhöhte Transaminasenwerte (GOT u. GPT >1000 U/l) und stark eingeschränkte Lebersyntheseleistung (Spontan-Quick-Wert von 23%, PTT von 57 s, nicht messbares Antithrombin III, Fibrinogenspiegel <80 mg/dl). Bei progredienter Enzephalopathie, intubationspflichtiger respiratorischer Insuffizienz und stark abnehmender Lebersyntheseleistung musste eine Lebertransplantation durchgeführt werden. Die Hepatitisserologie sowie die HIV-, Zytomegalie-Virus-, Epstein-Barr-Virus-, Herpes simplex- u. Varizella-Zoster- Diagnostik waren negativ, ebenso das Ergebnis der Bestimmung von antimitochondrialen Antikörpern sowie Antikörpern gegen mikrosomales Antigen von Leber und Nieren. Es gab keinen Hinweis auf einen α_1-Antitrypsin-Mangel oder auf eine Kupfer- oder Eisenstoffwechselstörung. Die Leberhistologie ergab den Befund einer ausgedehnten, teils konfluierenden hepatozellulären Nekrose mit intrahepatischer Cholestase, jedoch keinen Anhalt für einen zirrhotischen Umbau.

Die Autoren kommen zu der Folgerung, dass *"... auf Grund der vorliegenden Befunde ... von einem kausalen Zusammenhang zwischen fulminantem Leberversagen und der Einnahme des Phytotherapeutikums Kava-Kava ausgegangen werden" muss.* Es sei aber nicht sicher auszuschließen, dass eine Komedikation mit Piretanid als möglichem Kofaktor in der Pathogenese des Leberausfallkomas eine Rolle gespielt haben könnte. Der pU [5] charakterisiert den Kausalzusammenhang mit Kava-Kava als "möglich". Das BfArM schätzt die Kausalverknüpfung angesichts der Chronologie und des Fehlens von Alternativursachen (auch Piretanid gilt bislang nicht als lebertoxisch) als wahrscheinlich ein.

1.3 Zusammenfassung der dargestellten UAW-Berichte (Spontanberichte / Literaturberichte aus Deutschland)

Insgesamt übersehen wir z. Zt. 41 Fälle lebertoxischer Reaktionen, die in Deutschland aufgetreten sind. Zwanzig davon waren genügend gut dokumentiert, so dass eine fundierte Kausalitätsbewertung vorgenommen werden konnte; von diesen waren 18 spontan gemeldet worden, zwei stammen aus der Literatur.

Unter den 20 Fällen war die hepatotoxische Reaktion in sechs Fällen so schwer, dass eine Lebertransplantation erforderlich wurde. Zwei dieser sechs Patienten verstarben trotzdem (Fälle 8 und 17). Außerdem verstarb eine weitere Patientin, bei der keine Lebertransplantation durchgeführt worden war (Fall 4).

In zwei Fällen (Spontanbericht 9/10 und der von Strahl publizierte Fall) ging die lebertoxische Reaktion nach Absetzen des Kava-Kava-Präparates zurück und trat bei Reexposition erneut auf, so dass die Kausalverknüpfung nach den üblichen Kriterien als sicher zu bezeichnen ist. Bei zwölf spontan gemeldeten Fällen und der in der Publikation von Kraft dargestellten Patientin war auf Grund eines deutlichen zeitlichen Zusammenhanges zwischen dem Beginn der Kava-Kava-Medikation und dem Auftreten der Symptome bzw. pathologischer Veränderungen (Challenge), des Zurückgehens der Lebererkrankung nach Absetzen der Kava-Kava-Medikation (Dechallenge) und/oder des Fehlens lebertoxischer Faktoren wie eine entsprechende Komedikation, die als alleinige alternative Ursache in Frage kämen, von einem wahrscheinlichen Kausalnexus zur Kava-Kava-Behandlung auszugehen. In einzelnen dieser zwölf Fälle war eine synergistische Beteiligung eines anderen Arzneimittels (z. B. eines Estrogens) als möglich anzusehen, ohne dass dieses die Annahme gerechtfertigt hätte, dass das Kava-Kava-Arzneimittel hier nicht an der hepatotoxischen Reaktion beteiligt gewesen wäre.

Der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Beginn der Kava-Kava-Medikation und dem Auftreten von Zeichen einer hepatotoxischen Reaktion zeigte eine charakteristische Verteilung: In den 15 Fällen, in denen der Zeitablauf ausreichend präzise beschrieben wurde, betrug die Latenz 9mal 3-4 Monate, 3mal war sie kürzer, 3mal länger.

Die Dosierung der Kava-Kava-Extrakte bzw. -Substanzen war in drei der 18 spontan gemeldeten Fälle nicht genau angegeben; sechs mal lag sie in dem von der Monographie empfohlenen Bereich von 60-120 mg pro Tag, ein mal lag sie darunter, acht mal darüber.

Unter der Vermutung, dass in der Mehrzahl der mit Kava-Kava behandelten Patienten die in der Monographie empfohlene standard-mäßige Dosierung eingehalten und nur in einer Minderzahl überschritten worden sein dürfte, legt die Verteilung der gemeldeten Fälle auf die beiden Expositionsgruppen die Annahme eines höheren Lebertoxizitätsrisikos bei der höheren Kava-Kava-Dosierung nahe. Auch eine lange Exposition scheint einen ungünstigen Effekt zu haben: Im Fall Nr. 7, bei dem die Dosierung mit nur 60 mg Kavapyron pro Tag gering war, traten die Zeichen einer schweren hepatotoxischen Reaktion, die dann eine Lebertransplantation erforderlich machte, erst nach 7-monatiger Exposition auf. Umgekehrt sind in drei der 18 hier im einzelnen diskutierten, spontan gemeldeten Fälle, in denen die hepatotoxische Reaktion nicht allzu schwerwiegend zu sein schien (im Wesentlichen nur reversibler Transaminasenanstieg, evtl. Sklerenikterus), entweder die Dosierung gering (Fall 16) bzw. zumindestens nicht überhöht (Fall 6) oder die Expositionsdauer nur kurz (Fall 15).

Insgesamt geht aus den dargestellten Fällen hervor, dass Kava-Kava eindeutig das Potenzial zu schwerer Lebertoxizität hat und dass der Effekt ein durchaus charakteristisches Muster hat mit einem zeitlichen Gipfel bei 3-4 Monaten nach Medikationsbeginn und einer insgesamt wahrscheinlich höheren Toxizität bei höheren Dosen.

1.4 Berichte aus dem Ausland

1.4.1 Schweiz

Aus der Schweiz lagen bis April 2002 sieben Spontanberichte über hepatozelluläre Schäden (in drei Fällen histologisch gesichert) im Zusammenhang mit der Einnahme Kava-Kava-haltiger Arzneimittel vor. Sechs dieser Fälle wurden nach Einnahme von Arzneimitteln mit acetonischem Extrakt und einer nach Anwendung eines D/L-Kavain-haltigen Arzneimittels berichtet. Der Zusammenhang dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit einer Kava-Kava-Behandlung wird von der IKS (Interkantonale Kontrollstelle) in zwei der sechs unter acetonischem Kava-Kava-Extrakt aufgetretenen Fälle als „wahrscheinlich“ und in einem Fall als „möglich bis wahrscheinlich“ beurteilt. In den drei übrigen Fällen wird der Kausalzusammenhang mit der Kava-Kava-Behandlung als „möglich“ eingeschätzt, da auch die Komedikation als auslösend mit in

Betracht zu ziehen ist. Eine virale Hepatitis, Alkoholkonsum oder Obstruktion der ableitenden Gallenwege wurde bei vier dieser sechs Meldungen definitiv ausgeschlossen. Bei dem mit D/L-Kavain behandelten Patienten liegt ein Hepatitis C-Befund mit positiver Serologie vor. Das Auftreten dieser UAW korreliert jedoch zeitlich sehr eng mit der Einnahme des Arzneimittels.

Die Dosierungen der Kava-Kava-haltigen Arzneimittel lagen in vier Fällen z. T. beträchtlich über der in Deutschland empfohlenen Höchstdosierung von 120 mg Kavapyrone pro Tag. In zwei Fällen lag sie im empfohlenen Bereich von 60 – 120 mg pro Tag. Im Falle des mit D/L-Kavain behandelten Patienten betrug die Dosierung nur 50 mg pro Tag.

Bei zwei der mit acetonischen Extrakten behandelten Patienten wurde eine Lebertransplantation erforderlich. In einem der Transplantationsfälle war ein Ikterus mit Koagulopathie, die trotz Absetzens des Kava-Kava-haltigen Arzneimittels progredient verlief, vorangegangen. In diesem Fall war differentialdiagnostisch eine primäre biliäre Zirrhose in Betracht zu ziehen.

Der zweite Fall betrifft einen 50-jährigen Mann nach 6-8-wöchiger Applikation von tägl. 300-400 mg Laitan (entspr. 210-280 mg Kavapyrone), der rasch einen Ikterus entwickelte. Nach notfallmäßiger Hospitalisation kam es innerhalb von Tagen zum Leberversagen mit massivem Transaminasenanstieg, Quickwertabfall und Enzephalopathie. Nur mit einer Lebertransplantation innerhalb von 48 Stunden konnte der tödliche Ausgang des akuten Leberversagens verhindert werden. Histologisch bestanden massive konfluierende Nekrosen und ein portales und lobuläres entzündliches Infiltrat mit Lymphozyten und Eosinophilen. Relevante lebertoxische Komedikationen wurden ausgeschlossen, ebenso eine Obstruktion der ableitenden Gallenwege, sowie virale, autoimmune und zirkulatorische Ursachen. Gegen einen regelmäßigen Alkoholkonsum sprachen die Histologie der explantierten Leber und der klinische Verlauf. Dieser Fall wurde von Escher und Desmeules [28] publiziert sowie in der Übersichtsarbeit von Stoller [10] entsprechend dargestellt. Der Kausalzusammenhang wurde mit "wahrscheinlich" bewertet.

1.4.2 **Kanada** [41]

Die kanadische Arzneimittelüberwachungsbehörde (Health Canada) überblickt zur Zeit neun Verdachtsfälle von UAW im Zusammenhang mit der Gabe Kava-Kava-haltiger Arzneimittel. Zwei von ihnen beziehen sich auf das Organsystem Leber-Galle. In einem als schwerwiegend eingestuften Fall wurde über eine „abnorme Leberfunktion“ berichtet. Diese Patientin zeigte Symptome einer Leberbeteiligung wie ungewöhnliche Müdigkeit, Schwäche, schmerzhaftes Abdomen und Appetitlosigkeit. Nach Absetzen des Kava-Kava-haltigen Präparats gingen diese Beschwerden zurück. Dosis und Einnahmedauer sind in diesem Fall nicht bekannt.

In einem zweiten als schwerwiegend beurteilten Fall wurde über eine Lebervergrößerung, erhöhte Leberenzymwerte und Bilirubinkonzentrationen, begleitet von Ikterus, Erbrechen, Erschöpfung und Gewichtsabnahme berichtet. Diese Erscheinungen gingen nach Absetzen des Kava-Kava-haltigen Arzneimittels zurück. Als Begleitumstände sind hier eine Vorgeschichte von Alkoholmissbrauch, assoziiert mit einer Hepatitis, sowie der Konsum von Johanniskraut und anderen Phytopharmaka zu berücksichtigen. Nach Ansicht des behandelnden Arztes ist das Kava-Kava-haltige Präparat als Ursache für die Lebererkrankung anzusehen.

1.4.3 USA

Hier gibt es insgesamt 15 Berichte; einer davon ist gut dokumentiert und veröffentlicht [11]: Eine vorher gesunde 14-jährige Patientin wurde mit fulminantem Leberversagen und pathologischen Leberfunktionswerten stationär aufgenommen. Nach erfolglosen Therapieversuchen wurde eine Lebertransplantation erforderlich. Die Biopsie zeigte eine Leberzellnekrose, die als „chemische“ Hepatitis eingeschätzt wurde. Als einzige Medikation hatte die Patientin sechs Monate lang ein

Kava-Kava-Produkt eingenommen. Nach einer Pause von einem Monat hatte sie die Kava-Kava-Einnahme wieder aufgenommen. Die Autoren fanden keine alternativen Ursachen, die diese Schäden hätten herbeiführen können und schließen auf Grund des zeitlichen Zusammenhanges und des Fehlens anderer möglicher Ursachen auf eine Auslösung der UAW durch Kava-Kava.

Der FDA sind weitere 14 unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit Bezug zum Organsystem Leber/Galle mit z.T. schwerwiegendem, lebensbedrohlichem Verlauf gemeldet worden [42], darunter ein zweiter Fall einer Lebertransplantation. Detaillierte Informationen liegen z. Zt. nicht vor.

1.4.4 Großbritannien

In Großbritannien ist bislang ein Fall von Leberproblemen im Zusammenhang mit der Einnahme eines Kava-Kava-haltigen Arzneimittels bekannt geworden [43], detaillierte Informationen liegen bislang nicht vor

1.5 Studien mit Informationen zu UAWs (außer denen aus 1.2)

1.5.1 Klinische Studien

Prospektive Studien mit Angaben zur Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen von Kava-Kava liegen nicht vor. In 15 publizierten Studien, in denen die allgemeine Tolerabilität erfasst wurde, finden sich keine UAWs mit Leberbeteiligung.

1.5.2 Epidemiologische Studien

In einer retrospektiven Verträglichkeitsstudie (Titel: „Darstellung der Verträglichkeit in Abhängigkeit von der Höhe der eingesetzten Kavapyron-Dosierungen“) eines pharmazeutischen Unternehmers [1] wurden bei ca. 60 Mio. abgegebenen Tagesdosen 15 UAW mit Leberbeteiligung registriert. Sechs traten bei Dosierungen von oder unter 120 mg Kava-Kava-Extrakt/TD (Anzahl der TD=24,6 Mio.) und neun bei Dosierungen über 120 mg/TD (Anzahl der TD 34,8 Mio.) auf. Bei den UAWs handelte es sich um toxische Hepatitiden mit Transaminasenanstieg, teilweise Ikterus und teilweise pathologischer Leberfunktion.

2. Hypothesen und Daten zum Wirkungsmechanismus der UAW

Der Mechanismus der unerwünschten Wirkungen Kava-Kava-haltiger Arzneimittel an der Leber ist nicht bekannt [12]. Nach dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse wird von einer allergischen [14] oder von einer dosisabhängigen toxischen Arzneimittelreaktion [13] ausgegangen. Eine Hypothese besagt, dass es sich bei der genetischen Prädisposition in seltenen Fällen um einen Zusammenhang mit einem CYP2D6-Mangel handeln könnte. Wie oben unter 1.3 dargestellt, spricht die Dosierung in den dem BfArM vorliegenden Fällen eher für einen dosisabhängigen toxischen Mechanismus. Evtl. spielt auch eine genetischer Prädisposition eine Rolle[15].

Für eine immunvermittelte Genese sprechen Ergebnisse aus zwei vorliegenden positiven Lymphozytentransformationstests nach Exposition mit Kavapyronen. Kavapyrone werden beim Menschen partiell verstoffwechselt und mit dem Urin ausgeschieden [16]. Es ist zu vermuten, dass die Metabolisierung in der Leber geschieht, wobei die Metabolite direkt toxisch wirken oder Hypersensitivitätsreaktionen auslösen können. Die beschriebenen, z. T. schwerwiegenden hepatotoxischen Reaktionen mit Todesfolge oder Lebertransplantation sind histologisch als toxische Arzneimittelreaktionen gesichert. In nahezu allen diesen Fällen war die Dosis höher als der in der Monographie der Kommission E [9] empfohlene Standardbereich von 60-120 mg. Das BfArM geht daher davon aus, dass den Leberschädigungen sowohl dosisunabhängige idiosynkratische als auch dosisabhängige Reaktionen zugrunde liegen können.

In der Stellungnahme eines pU [5] wird die letztere Auffassung wegen des Überwiegens der Anzahl von Nebenwirkungen bei höherer Dosierung als Möglichkeit in diesem Sinne diskutiert („*Wenn Kava überhaupt eine Hepatotoxizität zugeschrieben wird, so kommt als wesentlicher Mechanismus sehr wahrscheinlich eine dosisabhängige intrinsische Toxizität in Frage*“). Unter Hinweis auf die in vitro-Toxizitätsprüfung von Gebhardt heißt es: „*... Die getesteten 6 Kavapyrone zeigten an Rattenhepatozyten eine dosisabhängige intrinsische Toxizität ...*“.

Stickel und Seitz [6] kommen zu dem Ergebnis, dass Kava-Kava-haltige Arzneimittel als Ursache einer Leberschädigung in Frage kommen, und führen aus „*... am wahrscheinlichsten ist ein dosisunabhängiger, immunoallergischer Mechanismus*.“ Zusammenfassend stellen Sie fest: „*..ist von einem eindeutigen hepatotoxischen Risiko durch Kava-Kava-haltige Medikamente auszugehen*.“ Auch May [7] kommt zu diesem Ergebnis und schreibt: „*... Kava-Kava-haltige Arzneimittel beinhalten ein hepatotoxisches Potential.*“ Die Kooperation Phytopharmaka [3] und ein pU [4] bemerken, dass das Risiko einer toxischen Leberschädigung gering ist, schließen die Gefährdung aber letztlich nicht aus: „*...das Risiko von Nebenwirkungen einschließlich Leberschäden ist gering*“. Auch stellt ein pU [5] in seiner Stellungnahme fest, dass eine Kava-Kava-assoziierte Hepatotoxizität in Betracht zu ziehen ist: „*... die Mechanismen der Kava-Kava-assoziierten Hepatotoxizität sind offensichtlich heterogen.*“

3. Bedeutung der Herstellung und unterschiedlicher Extraktarten

Unerwünschte Wirkungen von Kava-Kava-haltigen Arzneimitteln sind sowohl zu alkoholischen als auch zu acetonischen Extrakten und synthetischem Kavain berichtet worden. Folgende Verteilung der Berichtszahlen zeigte sich für UAW mit Leberbeteiligung: Ethanolische Extrakte: 27 Fälle, methanolische Extrakte: 2 Fälle, acetonische Extrakte: 7 Fälle, D/L-Kavain: 3 Fälle. Es ist zur Zeit nicht bekannt, ob die als wirksam angesehenen Kavapyrone wie z.B.: Dihydrokavain, Dihydromethysticin, Kavain, Methysticin, Desmethoxyyangonin und Yangonin oder andere, ebenfalls in dem pflanzlichen Extrakt von *Piper methysticum* enthaltene Bestandteile wie Chalkone oder Zimtsäurederivate für die unerwünschten Wirkungen verantwortlich sind. Die UAW-Verdachtsfälle zu Arzneimitteln mit synthetischem D/L-Kavain stehen im Einklang mit dem Ergebnis der in vitro-Untersuchung von Gebhardt, in der unter den Kavapyronen das Kavain die höchste Toxizität aufweist.

Nach Berechnungen von Loew [17] ist der Gesamt-Gehalt an Kavapyronen und das Verteilungsmuster der einzelnen Kavapyrone in den verschiedenen Extrakten, von natürlichen Schwankungen abgesehen, vergleichbar. In den acetonischen Extrakten beträgt der Gehalt an Kavapyronen rund 70% und mehr als in ethanolischen Extrakten (etwa 40 - 60 %). Acetonische und ethanolische Extrakte unterscheiden sich geringfügig hinsichtlich der extrahierten Begleitstoffe.

Nach Auffassung des BfArM ist eine Differenzierung der angeordneten Maßnahmen nach der Herstellungsmethode z. Zt. nicht hinreichend zu begründen.

4. Bestimmung einer Grenzdosis für Kava-Kava-Extrakte bzw. Kavapyrone

Spezifische Untersuchungen zur Bestimmung einer Grenzdosis für Kava-Kava-Extrakte bzw. Kavapyrone ohne toxische Effekte bei Menschen liegen nicht vor. Aus Daten in der verfügbaren Literatur sowie den Stellungnahmen der pharmazeutischen Unternehmer lässt sich aber eine Grenzdosis abschätzen, unterhalb derer nicht mit lebertoxischen Reaktionen zu rechnen ist:

4.1 Toxizitätsdaten aus der Literatur, in vivo-Studien

In der Stellungnahme der Kooperation Phytopharmaka [3] werden Daten aus in vivo Untersuchungen vorgelegt.

Nach diesen firmeninternen Toxizitätsstudien beträgt der NOEL (No Observed Effect Level) bei der Ratte ca. 24 und beim Hund ca. 20 mg Kavapyrone/kg Körpergewicht.

Bei der Extrapolation von dem NOEL-Wert auf den Menschen sind aus toxikologischer Sicht folgende Sicherheitsfaktoren zu berücksichtigen: Faktor 10 für die möglichen Speziesunterschiede Ratte/Mensch, 10 zum Schutz besonders sensibler Menschen, 10 für die chronische Applikation, d. h. insgesamt ein Faktor 1000. Auf der Basis der Toxizitätsstudie an Ratten und Hunden wäre dann eine Dosierung von etwa 1,5 mg Kavapyrone pro Tag als sicher anzusehen.

In einer neurophysiologischen in vivo-Untersuchung an Ratten beobachteten Boonen et al. [20] bei einer chronischen Aufnahme von 10,8 mg Kavain/d/kg KG über das Futter eine signifikant verringerte Gewichtszunahme der Tiere in der Kavain-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass der NOEL sogar noch niedriger liegen könnte, als in der o. g. Untersuchung ermittelt wurde. Einschränkend zu dem Befund von Boonen et al. ist zu erwähnen, dass es sich nicht um eine Untersuchung zur chronischen Toxizität von Kavain handelte.

In der Stellungnahme der Verbände [2] werden zwei Studien zur Toxizität von Kavain und Kava-haltigen Arzneimitteln mit wiederholter Anwendung bei Ratten zitiert. Bei Dosierungen von 7,3 und 73 mg Kava-Kava-Gesamtextrakt/d/kg KG über 3 bzw. 6 Monate waren keine chronisch-toxischen Wirkungen nachweisbar. Bei diesen Studien (Sorrentino, 1990) handelt es sich um firmeninterne Dokumente, die dem BfArM nicht zugänglich gemacht wurden und nicht angemessen bewertet werden konnten.

Nach Auffassung der Kommission D liegt die geringste Konzentration, bei der noch mit lebertoxischen Reaktionen gerechnet werden muss, bei einer homöopathischen Verdünnungsstufe von D6. Sie empfiehlt, Registrierungen von Kava-Kava-haltigen Homöopathika nur ab einer Verdünnung von D4 vorzunehmen. Hinweise zu Gegenanzeigen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen seien bis zu einer Verdünnung von D6 in die Produktinformationen aufzunehmen.

Unter Berücksichtigung des oben Gesagten kann man von einer Grenzdosis für den Menschen ausgehen, die in etwa bei einer Stoffmenge liegt, wie sie sich bei der Einnahme einer homöopathischen Verdünnung von D4 ergibt. Eine D4-Verdünnung entspricht bei Einhaltung der Herstellungsregeln des HAB und Dosierungsvorschriften bei Akutdosierung (5 – 8 Tr./h) in etwa einer Kavapyronmenge von 0,04 bis 0,08 mg pro Tag. Bei dieser Berechnung wurde entsprechend HAB die Obergrenze des Gehalts der Kava-Kava-Droge an Kavapyronen von 7% zugrunde gelegt.

4.2 Untersuchungen von Gebhardt

In vitro-Toxizitätsuntersuchungen an Leberzellen haben ihren Stellenwert in erster Linie beim Screening oder Ranking (Toxizitätsvergleich) von Testsubstanzen bzw. bei der Identifizierung des der Toxizität zu Grunde liegenden Mechanismus. Auf Veranlassung durch die IKS (Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel) hat Gebhardt [18] eine in-vitro-Studie mit Kavapyronen sowie Kava-Kava-Extrakten in einem „MTT-Test“ an Rattenhepatozyten durchgeführt. Bei dem Test wird die Zytotoxizität von chemischen Verbindungen oder Extrakten aus biologischem Material anhand der Reduktion von MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyl Tetrazoliumbromid) bestimmt. Als Parameter wird die EC_{50} angegeben. Eine EC_{50} gibt in diesem Test die Konzentration eines Stoffes im Testansatz an, bei der die Viabilität der Rattenhepatozyten zum Zeitpunkt der Auswertung noch

50 % beträgt. Der Test ergab für Kavain eine EC_{50} von 45 µg/ml. Für Methysticin, einem anderen Kavapyron, wurde eine EC_{50} von 65 µg/ml ermittelt. Gebhardt geht davon aus, dass Kavain in der Leber kumuliert, so dass dort höhere Expositionen bestehen können. Untersuchungen zur Anreicherung von Kavain oder Kavapyronen in der Leber fehlen jedoch.

Die von Gebhard [19] ermittelten EC_{50}-Werte sind für eine Grenzdosis-Abschätzung am Menschen nicht geeignet. Für die Bestimmung eines Grenzwertes kann die Studie nur unterstützend zu den vorliegenden in vivo-Toxizitätsdaten herangezogen werden. Für die Ableitung einer für den Menschen unbedenklichen Grenzdosis von EC_{50}-Werten sind von Gebhard mehrere Annahmen gemacht worden (vollständige Anreicherung der Kavapyrone in der Leber, Übertragung von in vitro-Daten mit tierischen Zellen auf in vitro-Bedingungen beim Menschen etc.), von denen unbekannt ist, ob und in welchem Ausmaß sie relevant sind. Weitere und andere Sicherheitsfaktoren sind unabdingbar:

Ein Sicherheitsfaktor von 10 als notwendigem Mindestabstand von der im MTT-Test gemessenen EC_{50},

von 10 für die möglichen Speziesunterschiede Ratte/Mensch und

weiteren 10 für die Übertragung von in vitro-Daten auf in vivo-Verhältnisse.

Eine weitere Einschränkung erfahren die Ergebnisse des MTT-Tests durch methodische Mängel und Faktoren, die die Ergebnisse beeinflussen können (die von Gebhardt erwähnte geringe Löslichkeit der untersuchten Kavapyrone in dem Testmedium, Filtrationsmethode etc.). Nach den Angaben von Gebhardt ist zu vermuten, dass die tatsächliche Exposition der Hepatozyten mit Kavapyronen um einen unbekannten Faktor geringer war, als es der Berechnung entsprach.

5. Wirksamkeit

Lt. Monographie der Kommission E [9] umfassen die Anwendungsgebiete für Kava-Kava nervöse Angst-, Spannungs- und Unruhezustände.

Die Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit berücksichtigt im vorliegenden Fall auch den wissenschaftlichen Erkenntnisstand, wie er sich zur Zeit Anfang der 90-er Jahre darstellte; eine Bewertung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln hat sich aber, insbesondere wenn es um die Abwägung gegenüber konkret benannten Risiken geht, grundsätzlich am jeweils gültigen „Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse“ zu orientieren. Dieser ist in einer spezifischen CPMP-Guideline zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln zur Behandlung von Angststörungen in der revidierten Fassung aus den Jahren 1993 und 1994 festgelegt (Clinical investigation of medicinal products in the treatment of generalised anxiety disorder, panic disorder and obsessive-compulsive disorder [Clinical Investigation of Anxiolytics/III/3673/92]).

Ein wesentlicher Inhalt dieser Guideline ist die Forderung nach Untersuchungen an differentialdiagnostisch homogenen Patientenstichproben innerhalb der Gruppe der Angststörungen (DSM III-R, ICD-10) - dies insbesondere vor dem Hintergrund der wachsenden medizinischen Erkenntnis, dass Arzneimittel aus unterschiedlichen pharmakologischen Klassen zur Behandlung unterschiedlicher Formen von Angststörungen geeignet sein können.

Wir würden älteren Untersuchungen mit Kavain-haltigen Arzneimitteln, daran gemessen und unter ausdrücklichem Hinweis auf die dennoch bestehenden Aktualisierungspflichten pharmazeutischer Unternehmer, grundsätzlich zugestehen wollen, dass auch hier auf eine lege artis geführte Differentialdiagnose zwischen verschiedenen Formen von Angststörungen zunächst verzichtet wird - vorausgesetzt, die Zielpopulation für eine Behandlung mit Kavain-haltigen Arzneimitteln ließe sich dennoch hinreichend genau charakterisieren.

Anzuwenden sind hingegen die älteren „Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln“, wie sie im Dezember 1987 abschließend im Bundesanzeiger publiziert wurden mit dem Ziel, die Qualität klinischer Prüfungen zu verbessern. Essenz dieser „Grundsätze“ war es, die „gesetzliche Forderung nach einem dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Prüfplan“ (§ 40 Abs. 1 AMG) zu konkretisieren:

Nur wenn ein solches Studienprotokoll bekannt ist, ist es auch möglich, die Stringenz von Planung, Durchführung und Auswertung/Berichterstattung plausibel nachzuvollziehen.

5.1 Kava-Kava-Extrakte

Es wird im Rahmen der Bewertung der Wirksamkeitsbelege nur auf randomisierte kontrollierte Studien eingegangen, da diese in größerer Anzahl vorliegen und angesichts der Indikationen entscheidungsrelevant sind..

5.1.1 Studien mit Dosierungen entsprechend der Monographie

Die folgenden Studien/Publikationen basieren auf einer monographiekonformen Dosierung von 60 bis 120 mg Kavapyronen pro Tag, kommen aber vor allem aus den angeführten Gründen nicht als tragende Wirksamkeitsbelege in Frage:

5.1.1.1 Bhate et al. [29]

Das untersuchte Kava-Kava-Präparat wurden zur oralen Prämedikation bei operativen Eingriffen in Epiduralanästhesie eingesetzt. Es werden eine signifikante Verbesserung der Schlafqualität und eine signifikante Reduktion von Angst und Spannung beschrieben. Die Untersuchung der Therapie dieser spezifischen Indikation kann nicht als Wirksamkeitsbeleg für die Monographie-Indikation herangezogen werden, da weder Angst- noch Spannungs- oder Unruhezustände Einschlußkriterien darstellten. Weitere Mängel dieser Studie waren: keine Fallzahlberechnung, keine Begründung für die Wahl der Bewertungsinstrumente, keine Erläuterung der statistischen Methoden.

5.1.1.2 Warnecke et al. [30]

Das Kava-Kava-Präparat wurde zur Therapie des klimakterischen Syndroms mit Überwiegen von Angst und vegetativen Störungen eingesetzt. Eine signifikante Verbesserung wird angegeben. Auch die Evaluation dieser spezifischen Indikation kann zumindest nicht als alleiniger Wirksamkeitsbeleg für die Monographie-Indikation gelten. Außerdem war am Ende der Behandlungsphase, nach 12 Wochen, keine Testung auf Signifikanz mehr möglich, da in der Placebogruppe 14 (von 20) Patienten ausgeschieden waren. Weitere Mängel dieser Untersuchung waren: keine Fallzahlberechnung, keine Erläuterung der verwendeten statistischen Methoden, keine follow-up-Phase.

5.1.1.3 Geier [31]

Nur im per-protocol-Ansatz und nicht in der entscheidenden intent-to-treat-Analyse konnte eine Signifikanz der Ergebnisse nachgewiesen werden. Im übrigen lässt die Abnahme des Scores der Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAMA) um 15 Punkte von 26 auf 11 unter Verum und um 13,5 Punkte von 28 auf 14,5 unter Placebo nach 4 Wochen die klinische Relevanz des Gruppenunterschiedes von 3,5 fraglich erscheinen. Ein weiterer Mangel war: keine klar definierten Angststörungen gemäß DSM III-R oder ICD-10 als Einschlußkriterien im Prüfplan, sondern nur im Publikationsmanuskript.

In dieser Studie fiel bei Durchsicht der Ausgangsdaten ein leichter Anstieg der γGT-Werte bei insgesamt vier Patienten unter Verum auf. Ferner imponierte bei einem Patienten ein Anstieg der alkalischen Phosphatase von 126 auf 207 U/l.

5.1.1.4 Becker et al. [32]

Es konnte ein signifikanter Unterschied für die intraindividuellen Differenzen der Werte des Gesamtscore des Anxiety Status Inventory (ASI) nur unter Berücksichtigung der nicht weiter erläuterten Zentrumseffekte ermittelt werden. Bei einer Verbesserung des Medians um 10,5 Punkte von 47,5 auf 37,0 unter Verum und um 9 Punkte von 48,0 auf 39,0 unter Placebo erscheint jedoch auch hier die klinische Relevanz der Differenz fraglich. Weitere Mängel waren: keine klar definierten Angststörungen gemäß DSM III-R oder ICD-10 als Einschlußkriterien im Prüfplan sondern nur im Publikationsmanuskript.

Insgesamt reichen die vorliegenden klinischen Studien als tragende Wirksamkeitsbelege für die in der Monographie genannten Indikationen und Dosisempfehlungen nicht aus.

5.1.2 Untersuchungen mit Dosierungen oberhalb der in der Monographie angegebenen

Folgende Untersuchungen/Publikationen basieren auf höheren Dosierungen als in der Monographie angegeben, können aber aus den angeführten Gründen nicht als tragende Wirksamkeitsbelege dienen:

5.1.2.1 Warnecke [33]

Das Kava-Kava-Präparat wurde zur Therapie von psychovegetativen und psychosomatischen Beschwerden in der Menopause eingesetzt. Nach acht Wochen konnte eine signifikante Reduktion des HAMA-Gesamtscores von 31,10 auf 5,50 und von 30,15 auf 22,50 erreicht werden. Die Evaluation dieser spezifischen Indikation kann wiederum nicht als alleiniger Wirksamkeitsbeleg für die Monographie-Indikation gelten. Weitere Mängel dieser Studie: keine klar definierten Angststörungen gemäß DSM III-R oder ICD-10 als Einschlußkriterien, keine follow-up-Phase.

5.1.2.2 Lehmann [34]

In dieser Untersuchung wurde die Wirksamkeit eines Kava-Kava-Extraktes an Frauen mit reaktiven Angstzuständen auf Grund eines suspekten Mamma-Tastbefundes untersucht. Es werden signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Verum angegeben, zahlreiche zur Beurteilung wichtige Daten fehlen jedoch: Ein- und Ausschlusskriterien, Dropouts, Konfidenzintervalle. Die ursprünglich geplante bzw. berechnete Fallzahl konnte nicht erreicht werden.

5.1.2.3 De Nicola [35]

Diese Studie wurde an 70 stationären Patienten mit Angstzuständen durchgeführt. Für das eine Hauptzielkriterium, den HAMA-Score, wurde unter Verum eine Reduktion von 27,55 auf 16,12 erreicht und unter Placebo von 29,25 auf 25,28. Signifikanzwerte und Konfidenzintervalle für diese Angaben fehlen jedoch. Für das zweite Hauptzielkriterium (State-Trait-Anxiety-Inventory) wird lediglich angegeben, dass sich die Vermutung ergeben habe, dass die Untersuchung nicht ordnungsgemäß durchgeführt worden sei und so zu auffallend günstigen Werten für das Präparat geführt habe. Eine Auswertung sei deshalb nicht durchgeführt worden. Weitere Mängel waren: keine klar definierten Angststörungen gemäß DSM III-R oder ICD-10 als Einschlußkriterien, das statistische Verfahren wurde im Prüfplan nicht festgelegt, keine Begründung der Fallzahl, keine follow-up-Phase.

5.1.2.4 Kinzler et al. [36]

Ein signifikanter Unterschied zugunsten des Kava-Kava-Extraktes wird für den HAMA-Gesamtscore berechnet: Verum: von 25,3 auf 12,6, Placebo: von 24,3 auf 21,0. Konfidenzintervalle werden jedoch nicht erwähnt. Weitere Mängel: keine klar definierten Angststörungen gemäß DSM III-R oder ICD-10 als Einschlußkriterien, keine Fallzahlberechnung, keine follow-up-Phase.

5.1.2.5 Woelk [37]

In dieser Äquivalenzstudie (Laitan, Bromazepam, Oxazepam) wird für alle Präparate eine klinisch relevante Reduktion des HAMA-Scores ermittelt: Laitan: von 27,29 auf 15,55, Bromazepam: von 27,29 auf 13,4, Oxazepam: von 27,73 auf 16,55. Mögliche Unterschiede zwischen den Zentren werden nicht diskutiert. Klar definierte Angststörungen gemäß DSM III-R oder ICD-10 als Einschlußkriterien lagen nicht vor.

5.1.2.6 Volz und Kieser [38]

Ein signifikanter Unterschied im HAMA-Gesamtscore wird ermittelt: Verum: von 30,7 auf 9,7, Placebo: von 31,4 auf 15,2. Konfidenzintervalle werden nicht erwähnt. Es gibt signifikante Unterschiede zwischen den Zentren. Eine Fallzahlberechnung fehlt.

5.1.2.7 Malsch [39]

Signifikante Besserung im HAMA-Gesamtscore nach 36 Tagen und unter ausschleichender Benzodiazepindosierung bei sich jedoch geringfügig überlappenden Konfidenzintervallen: Unter Verum Differenz = 7,5, und unter Placebo –1. Die Nachbeobachtung zeigte, dass ein Wiederauftreten der Angstsymptome nach Absetzen der Therapie wahrscheinlich ist. Mängel waren: keine nachvollziehbare Fallzahlberechnung, keine follow-up-Phase.

5.1.2.8 Lehrl [40]

Statistisch signifikante Gruppenunterschiede zu Gunsten von Kava-Kava-Zubereitungen für die Subskalen „Quality of sleep“ und „Recuperative effect after sleep“ konnten berechnet werden. Die Konfidenzintervalle überlappen sich jedoch. Es lässt sich nur wenig zusätzliche Plausibilität für die gefundene Signifikanz aus den angegebenen Informationen gewinnen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die entscheidungsrelevanten hier vorgestellten Studien für Kava-Kava-Präparate in Monographie-entsprechenden Indikationen und Dosierungen noch nicht einmal in ernst zu nehmenden Ansätzen als Wirksamkeitsbelege aufgefasst werden können und dass die Untersuchungen zu höheren Dosierungen zwar Hinweise auf evtl. mögliche anxiolytische Wirksamkeit geben, aber vom Methodischen her zu weit vom Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in Bezug auf die Differenzierung und Differenzialtherapie von Angstzuständen und die Methodik zu deren psychometrischer Quantifizierung und zur biometrischen Durchführung aussagekräftiger Studien entfernt ist, als dass hier von einem Wirksamkeitsbeleg gesprochen werden könnte.

5.2 Kavain

Die zu beurteilenden Kavain-Studien stammen aus den Jahren 1989 bis 1992.

Eine solide Bewertung der vorgelegten Studien allein auf Grund abgekürzter Publikationen war ohne Kenntnis der jeweiligen Prüfpläne und ohne Kenntnis umfassender Daten nur sehr eingeschränkt möglich. Es konnte auch nicht beurteilt werden, in wieweit ein sog. Publication-Bias vorliegt und Studien mit negativen Ergebnissen unberichtet blieben, was nach dem AMG und den Arzneimittelprüfrichtlinien nicht zulässig ist. Das vorgelegte wissenschaftliche Erkenntnismaterial zur therapeutischen Wirksamkeit wird mit den o. g. Einschränkungen wie folgt bewertet:

5.2.1 **Lehmann et al.** [22]

29 resp. 27 Patienten mit Panikstörungen, generalisierter Angststörung, Anpassungsstörungen und phobischen Störungen wurden über vier Wochen hinweg mit 2 mal 200 mg/Tag Kavain oder Placebo behandelt. Als Hauptzielvariablen werden HAMA-Gesamtscore und klinisches Globalrating genannt; in beiden zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede. Einige sekundäre Variablen unterstützen das Ergebnis.

Die Autoren schließen, dass Kavain - unterstützend zu psychotherapeutischen Maßnahmen - nützlich sein kann als Alternative zu Benzodiazepinen bei der Behandlung leichter bis mäßiggradiger Angstzustände, insbesondere wenn begleitend Schlafstörungen und psychovegetative Störungen vorliegen.

Die Publikation auf Basis einer Dissertation erscheint plausibel. Eine anxiolytische Wirksamkeit kann angenommen werden, bedarf aber nach Auffassung des Autors einer weiteren Untermauerung

5.2.2 **Lindenberg & Pitule-Schödel** [23]

Vier Wochen lang wurden bei insgesamt 38 Patienten mit „Angstzuständen im Zusammenhang mit neurotischen und psychosomatischen Störungen“ Kavain (3 x 200 mg pro Tag) und Oxazepam (2 mal 10 mg pro Tag) miteinander verglichen. Die Studie fand in einer Allgemeinpraxis statt.

Nicht nachvollziehbar sind die in der Originalpublikation (Seite 50/32) angegebenen ICD-Einschlussdiagnosen von 28 der 38 Patienten, nämlich:

- Nikotinmissbrauch (3 Patienten)
- Cannabismissbrauch (7 Patienten)
- Halluzinogenmissbrauch (12 Patienten)
- Missbrauch von Substanzen vom Morphintyp (6 Patienten)

In einem sonst identischen Sonderdruck eines Literaturdienstes der Firma Klinge wurden an gleicher Stelle die o. g. ICD-Diagnosen wie folgt ausgetauscht:

- Muskulatur-/Skelettsystem (3 Patienten)
- Atmungsorgane (7 Patienten)
- Herz-/Kreislaufsystem (12 Patienten)
- Magen-Darm-Trakt (6 Patienten)

Im statistischen Bericht finden sich bei der Beschreibung der Patientenstichprobe, anders als man es üblicherweise erwarten würde, keinerlei Angaben zu ICD-Diagnosen.

Eingesetzt wurden in der Studie Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen. In den Gruppen fanden sich „vergleichbare Besserungen“. Daraus eine „Gleichheit der Wirksamkeit“ abzuleiten, wie es die Autoren tun, verbietet sich jedoch wegen der geringen Probandenzahl (unzureichende „Power“) und wegen der fehlenden Placebo-Gruppe.

Im klinischen Globalurteil fällt die Einschätzung der Wirksamkeit als „sehr gut“ deskriptiv für Oxazepam besser aus (71% vs. 55%).

Wegen Mängeln des Studien-Designs und zu geringer Probandenzahl ist die Studie nicht aussagefähig.

5.2.3 **Möller & Heuberger** [24]

40 Patienten mit neurotischen oder psychosomatischen Störungen wurden ambulant doppelblind mit 3 mal 200 mg Kavain pro Tag oder Placebo hausärztlich behandelt. Die Wirksamkeitsdaten wurden erhoben mit Instrumenten der Fremd- und Selbstbeurteilung. Die Prüfdauer betrug 4 Wochen (zzgl. einer Woche Placebo-Gabe). Es zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Fremd- und Selbstbeurteilung (ASI, Self-Rating Anxiety Scale, Globalbeurteilung).

Die Autoren folgern, dass der therapeutische Effekt durch weitere Untersuchungen abgesichert werden solle und dass ferner versucht werden solle, Differentialindikationen für die Anwendung zu finden – dies auch im Vergleich zu Arzneimitteln aus anderen Substanzgruppen, die ebenfalls zur Behandlung von Angststörungen eingesetzt werden.

5.2.4 **Möller et al.** [25]

Die Autoren untersuchten Kavain als Hilfe beim Benzodiazepin-Entzug. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war eine mindestens sechswöchige Benzodiazepin-Medikation. Bei insgesamt 83 Patienten wurde zunächst drei Wochen lang graduell der Entzug durchgeführt, randomisiert unter drei mal 200 mg Kavain pro Tag oder Placebo, und dann drei Wochen lang nachbeobachtet. Über die Art der Benzodiazepin-Vorbehandlung, insbesondere auch über die Halbwertszeit der verabreichten Medikamente, ist nichts bekannt. Auch aus dem nachgelieferten (nur deskriptiven) statistischen Bericht sind dazu keine Angaben zu entnehmen.

Nach anfänglicher Verschlechterung der Angstsymptomatik und Auftreten von Entzugssymptomen in beiden Gruppen verbesserten sich die Kavain-Probanden sukzessive global und in den Angstskalen, während sich das Auftreten spezifischer Entzugssymptome zwischen den Gruppen offenbar nicht unterschied.

Insbesondere differenziertere Daten fehlen. Die Publikation stellt die Ergebnisse nur sehr verkürzt dar, die deskriptiven statistischen Tabellen im Bericht tragen zum Informationsgewinn nichts bei. Die Untersuchung lässt die Hypothese zu, dass Kavain ein anxiolytisches Potential besitzt und den Entzug bei einer „low dose dependency“ von Benzodiazepinen erleichtern kann.

Zusammenfassende Bewertung des therapeutischen Nutzens von Kavain

Zwei Kurzzeitstudien von 4 Wochen Dauer [23, 25] geben Hinweise darauf, dass Kavain-haltige Arzneimittel einen therapeutischen Nutzen bei der Behandlung einer Angstsymptomatik haben können. Dabei bleibt die Dosierungsfrage unbeantwortet: Einmal wurden 2 mal 200 mg verabreicht, das andere Mal 3 mal 200 mg. Für eine Zulassung würde man eine mehrarmige, placebokontrollierte Dosisfindungsstudie fordern.

Für einen lege artis geführten Wirksamkeitsnachweis wären ferner obligat dreiarmige Studien mit Aktivkontrolle an einer hinreichend großen Fallzahl über längere Prüfdauer vorzulegen, ferner Studien zur Erhaltungstherapie (relapse prevention design) und zum Verhalten nach Absetzen. Wie eingangs erwähnt und wie auch von Möller & Heuberger [24] diskutiert, sollten Differentialindikationen im Vergleich zu anderen anxiolytisch wirkenden Substanzen untersucht werden (dabei ist zu beachten, dass Benzodiazepine aus heutiger Sicht keinesfalls mehr die einzige verfügbare Alternative darstellen).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass für Kavain-haltige Arzneimittel kein dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und der herrschenden Zulassungspraxis entsprechender Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit vorliegt.

6. Wirksamkeit und Risiken therapeutischer Alternativen

Zur Behandlung von Angststörungen stehen Wirkstoffe aus anderen Gruppen zur Verfügung (einige Benzodiazepine, Buspiron und einige Serotoninwiederaufnahmehemmer wie Paroxetin, Citalopram). Es ist zu berücksichtigen, dass verschiedene Angststörungen differenzialdiagnostisch von einander unterschieden werden. Zur Behandlung unterschiedlicher Formen von Angststörungen können unterschiedliche Wirkstoffe geeignet sein. Jedenfalls gilt nicht mehr, dass Angststörungen gleichermaßen mit nur einer Art Wirkstoff behandelt werden. Die in den eingereichten Stellungnahmen allein genannte Gruppe der Benzodiazepine (auch dabei wurde keine Differenzierung zwischen solchen, die sich als Anxiolytikum eignen und solchen, die dies nicht tun) stellt also nicht die alleinige therapeutische Alternative zu Kava-Kava-haltigen Arzneimitteln dar. Neben medikamentösen Behandlungen sind immer auch nicht-medikamentöse in Betracht zu ziehen.

Die Wirksamkeit von einigen Benzodiazepinen, einigen SSRI und Buspiron in der Behandlung unterschiedlicher Formen von Angststörungen ist in mehreren klinischen Studien untersucht und belegt worden. Diese Wirkstoffe sind in Deutschland zugelassen und stehen zur Verfügung. Bei einem Widerruf der Zulassungen Kava-Kava-haltiger Arzneimittel wird keine Versorgungslücke für die Patienten entstehen.

Die Häufigkeit von UAWs unter Benzodiazepinen ist gering; in einem umfangreichen Erfassungsprojekt („AMÜP“) betrug sie etwa 1-2%. Für Benzodiazepine mit der zugelassenen Indikation Anxiolyse, bei denen die Anzahl der behandelten Patienten außerordentlich hoch ist, liegen dem BfArM nur 60 Spontanmeldungen in Bezug auf das Organsystem Leber/Galle vor. In fast allen diesen Fällen waren die UAWs nicht bedrohlich, sondern bestanden nur aus einem Anstieg der Transaminasen, der γGT oder des Bilirubins mit Sklerenikterus. In drei Fällen lag eine schwere hepatotoxische Reaktion vor; zwei der Patienten hatten aber eine umfangreiche Komedikation mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln erhalten. Bezüglich Buspiron liegen keine Spontanmeldungen über wesentliche hepatotoxische Reaktionen vor.

Bei Benzodiazepinen besteht zweifellos ein gewisses Abhängigkeitspotenzial. Dem wird aber dadurch Rechnung getragen, dass diese Arzneimittel unter Verschreibungspflicht stehen. Versuche, die entsprechenden Einschränkungen zu unterlaufen, gibt es zwar immer wieder; das BfArM ist aber der Auffassung, dass diese keine derart große Belastung für die entsprechenden Produkte darstellen, dass sie in ihrem Gewicht dem Risiko der schwerwiegenden hepatotoxischen Reaktionen unter Kavapyronen nahe kommen und etwa ein Argument für die Bevorzugung Kava-Kava-haltiger Arzneimittel in bestimmten Situationen darstellen könnten.

Zum Vergleich der UAWs Kava-Kava-haltiger Arzneimittel und der Benzodiazepine, insbesondere an der Leber, ist eine Untersuchung von Schulze und Siegers [14] vorgelegt worden. Die Autoren legen ihren Berechnungen Fallberichte aus der IMS MEDIPLUS Datenbank und Verkaufszahlen für Arzneimittel, die Kava-Kava-Zubereitungen sind oder Benzodiazepine enthalten, zu Grunde. Die Zahl der Patienten mit einer gemeldeten Leberdysfunktion wird zu verkauften Packungen bzw. DDD in Beziehung gesetzt. Daraus errechnen die Autoren „Inzidenzen“ von toxischen Leberreaktionen unter Kava-Kava-haltigen und Benzodiazepin-haltigen Arzneimitteln (0.89 gegenüber 0.90 - 2.12 pro 1.000.000 DDD).

Die Methode dieser Berechnung hat so gravierende Mängel, dass die Ergebnisse nicht als valide Aussage über die anwendungsbezogene Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen im Zusammenhang mit der Anwendung beider Stoffgruppen gewertet werden können. Sie können ohne weiteres um Zehnerpotenzen falsch sein. Für eine Inzidenzschätzung bedarf es der Anzahl der behandelten Patienten und der tatsächlichen Zahl der Patienten mit der betrachteten unerwünschten Wirkung in einem definierten Zeitraum. Beide Angaben können aus den benutzten Datenquellen

weder für Kava-Kava-haltige Arzneimittel noch für die Benzodiazepine entnommen werden. Es wurden weder die verschiedenen Benzodiazepine noch die unterschiedlichen Anwendungsgebiete mit den jeweils unterschiedlichen Anwenderzahlen noch die unterschiedlichen Zeiträume der Vermarktung von Arzneimitteln aus beiden Gruppen berücksichtigt. Außerdem konnten die in der Selbstmedikation erworbenen Kava-Kava-haltigen Arzneimittel nicht einbezogen werden, wie die Autoren selbst anmerken.

Damit liegen weiterhin keine Daten über die Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen im Zusammenhang mit der Anwendung Kava-Kava-haltiger Arzneimittel bzw. zur relativen Häufigkeit dieser unerwünschten Wirkung im Vergleich zu therapeutischen Alternativen vor.

7. Kombinationsarzneimittel

Für Arzneimittel, die außer einer Zubereitung aus Kava-Kava weitere Wirkstoffe enthalten, liegen keine Untersuchungsergebnisse und fachlichen Begründungen vor, die irgendeinen therapeutischen Vorteil gegenüber den Arzneimitteln mit einer Kava-Kava-Zubereitung als alleinigem wirksamen Bestandteil belegen. Damit werden auch die Anforderungen des § 22 Abs. 3a i. V. m. § 105 Abs. 4 AMG nicht erfüllt. Ihr Nutzen/Schaden-Verhältnis ist somit ungünstig.

8. Maßnahmen anderer Arzneimittelbehörden

Die **Schweizer** Arzneimittelbehörde (IKS) hat die Zulassungen für Laitan®, einem acetonischen Spezialextrakt aus Piper methysticum, im April 2001 wegen schwerer Leberschäden, die dort nur zu diesem Arzneimittel berichtet wurden, widerrufen. Alkoholische Extrakte sind von dieser Maßnahme bislang nicht betroffen. Sie wurden jedoch der Apothekenpflicht unterstellt und befinden sich bezüglich hepatischer Nebenwirkungen unter besonderer Beobachtung durch die IKS.

Die **französische** Behörde hat mit Datum vom 8.1.2002 die Abgabe und die Zulassung aller Kava-Kava-haltiger Arzneimittel mit Ausnahme homöopathischer Arzneimittel mit einer Verdünnung gleich oder höher als D5 für die Dauer eines Jahres suspendiert.

Portugal hat sich dem Vorgehen der französischen Behörde angeschlossen und die Marktzulassungen aller Kava-Kava-haltigen Arzneimittel mit Ausnahme homöopathischer Arzneimittel mit einer Verdünnung gleich oder höher als D5 für ein Jahr suspendiert.

Die **britische** Medicines Control Agency (MCA) und das Committee on Safety of Medicines (CSM) berichteten mit Datum von 21.12.2001 über vorläufige freiwillige Marktrücknahmen Kava-Kava-haltiger „Remedies“ durch einige pharmazeutische Unternehmer und Handelsunternehmen.

Die **irische** Gesundheitsbehörde (Irish Medicines Board) hat mitgeteilt, dass in Irland alle lizensierten und unlizensierten Kava-Kava-Produkte auf freiwilliger Basis vom Markt genommen worden sind.

Die Gesundheitsbehörde von **Singapur** (Health Sciences Authority) hat am 15. Januar 2002 über eine Vereinbarung mit den Vertreibern Kava-Kava-haltiger Produkte berichtet, dass diese sobald wie möglich vom Markt zurückgezogen werden.

Die **kanadische** Behörde (Health Canada) hat nach einem an die pharmazeutischen Unternehmer gerichteten Aufruf zur Mitteilung von Kava-Kava-assoziierten UAW 15 der 18 registrierten Präparate von den pharmazeutischen Unternehmern zurückgerufen, die keine Stellungnahmen abgegeben hatten, und die Verbraucher vor der weiteren Einnahme Kava-Kava-haltiger Präparate gewarnt.

Die **australische** Gesundheitsbehörde (Therapeutic Goods Administration) hat am 7. März 2002 und die Gesundheitsbehörde von **Neuseeland** (Ministry of Health) am 16. Januar 2002 vor den Folgen einer Einnahme Kava-Kava-haltiger Produkte gewarnt.

Die FDA hat die Mitglieder der Heilberufe in den **USA** aufgerufen, Fälle von Leberschäden, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Kava-Kava-haltigen Nahrungsergänzungsmitteln stehen könnten, zu sichten und der Behörde mitzuteilen.

Die Gesundheitsbehörde von **Malta** (Department of Health) hat am 28. März 2002 vor den Folgen einer Einnahme von Kava-Kava-haltigen Produkten gewarnt.

In Deutschland haben die Verbände der Pharmazeutischen Industrie Antrag auf Unterstellung Kava-Kava- und Kavain-haltiger Arzneimittel in den in der Monographie der Kommission E genannten und höheren Dosierungen unter die Verschreibungspflicht gestellt. Der Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht hat diesen Antrag in seiner Januar-Sitzung 2002 behandelt und unterstützt. Diesen Vorschlag hat das BMG aufgegriffen, und der Bundesrat hat einem entsprechenden Verordnungsentwurf zugestimmt. Dies hat zur Folge, dass ab 1.7.2002 nur noch Kava-Kava-haltige Arzneimittel ab einer Konzentration, die einer homöopathischen Verdünnung von höher als D4 entsprechen, ohne Verschreibung abgegeben werden dürfen.

9. Zusammenfassung

Die unter der Anwendung von Kava-Kava Präparaten aufgetretenen hepatotoxischen Effekte stellen ein erhebliches gesundheitliches Risiko dar. Dieses wird nicht durch eine belegte therapeutische Wirkung in den beanspruchten Indikationen und bei den verwendeten Dosierungen kompensiert. Andererseits bestehen durchaus therapeutische Alternativen, deren Wirksamkeit in den hier in Frage stehenden Anwendungsgebieten erwiesen ist und deren lebertoxisches Potenzial offensichtlich weit geringer ist. Daher bewertet das BfArM das Verhältnis zwischen potenziellem Nutzen und Risiko der Anwendung Kava-Kava-haltiger Arzneimittel als ungünstig.

Angesichts der Höhe der Gefahr des Auftretens schwerer lebensbedrohlicher UAWs an der Leber (akute toxische, nekrotisierende Hepatitis, fulminantes Leberversagen mit Erfordernis einer Transplantation oder letalem Ausgang) wird auf Grund der Vorgaben des § 5 Abs. 2 AMG ein weiteres Inverkehrbringen nicht mehr für vertretbar gehalten. Vielmehr müssen die Patienten vor den Risiken, die mit einer Einnahme Kava-Kava-haltiger Arzneimittel verbunden sind, geschützt werden.

Die Anordnung des Rückrufes der im Verkehr befindlichen Arzneimittel beruht auf § 69 Abs. 1 Satz 2 Nr. 4 und Satz 3 AMG. Die betroffenen Arzneimittel sind bedenklich im Sinne von § 5 Abs. 2 AMG. Bedenkliche Arzneimittel dürfen nicht in den Verkehr gebracht werden. Dieses Verbot bezieht sich auf die gesamte Handelskette. Die weitere Abgabe in Apotheken bzw. die Anwendung der betroffenen Arzneimittel wird aus den o. g. Gründen als medizinisch nicht vertretbar angesehen. Diese Anordnung ist somit erforderlich, um zu verhindern, dass bereits in den Verkehr gebrachte Arzneimittel möglicherweise in Unkenntnis der Maßnahmen noch abgegeben und angewendet werden.

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sich dieses Stufenplanverfahren auf Grund der Bestimmungen des § 5 Abs. 1 AMG nicht nur auf zulassungspflichtige Fertigarzneimittel bezieht. Es betrifft u. a. auch die lose verkaufte Arzneidroge sowie diejenigen homöopathischen Arzneimittel, die auf Grund der Regelungen in § 38 Abs. 1 AMG von der Pflicht zur Registrierung freigestellt sind, sofern sie in Mengen bis zu 1000 Packungen in einem Jahr in den Verkehr gebracht werden. Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer haben auch für diese Arzneimittel die sofortige Marktrücknahme durchzuführen. Dieses wird von den jeweils zuständigen Behörden überwacht.

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Die Kostenentscheidung zu dieser Amtshandlung erfolgt in einem getrennten Bescheid.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. J. Beckmann

Anlage

Quellenverzeichnis

1 Dr. W. Schwabe GmbH & Co.: Stellungnahme vom 19.12.2001 zum Anhörungsschreiben des BfArM

2 Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V.: Stellungnahme der Verbände BAH und BPI vom 18.12.2001 zum Anhörungsschreiben des BfArM

3 Kooperation Phytopharmaka: Stellungnahme vom 14.12.2001 zum Anhörungsschreiben des BfArM

4 Krewel Meuselbach GmbH: Stellungnahme vom 19.12.2001 zum Anhörungsschreiben des BfArM

5 Harras Pharma Curarina Arzneimittel GmbH: Stellungnahme vom 14.12.2001 zum Anhörungsschreiben des BfArM

6 Stickel F, Seitz HK: Hepatotoxizität von Kava-Kava-haltigen Arzneipräparaten. Gutachten für Dr. W. Schwabe GmbH & Co

7 May B: Gutachten: Zur Einschätzung des hepatotoxischen Potentials von Kava-Präparaten in: Stellungnahme Dr. W. Schwabe Arzneimittel

8 RedinoMedica AG: http://www.uni-muenster.de/Chemie/PB/Kava/analyse.html

9 Monographie: Piperis methystici rhizoma. Bundesanzeiger Nr. 101 vom 1.6.1990

10 Stoller R: Leberschädigungen unter Kava-Extrakten. Schweizerische Ärztezeitung 81/Nr.24 (2000) 1335-1336

11 Humbertson CL, Akhtar J, Krenzelok EP: Acute hepatitis induced by Kava-Kava, a herbal product derived from Piper methysticum. J Toxicol 39 (2001) 549

12 Strahl S, Ehret V, Dahm HH, Maier KPO: Nekrotisierende Hepatitis nach Einnahme pflanzlicher Heilmittel. Dtsch Med Wschr 123 (1998) 1410 – 1414

13 Kraft M, Spahn TW, Menzel J, Senninger N, Dietl K.-H, Herbst H, Domschke W, Lerch MM: Fulminantes Leberversagen nach Einnahme des pflanzlichen Antidepressivums Kava-Kava. Dtsch Med Wschr 126 (2001) 970 - 972

14 Schulze J , Siegers CP: Toxicity of Kava pyrones - a reappraisal. Submitted for publication

15 Russmann S, Helbling A: Kava Hepatotoxicity. Ann Int Med 135 (2001) 68 - 69

16 Köppel C, Tenczer J: Mass spectral characterization of urinary metabolites of D,L-Kavain. J Chromatogr 562 (1991) 207-211

17 Loew D: Kava-Kava-Extrakt. DAZ 142 (2002) 65-74

18 Gebhardt R: Präklinische Untersuchungen zum Nachweis des günstigen Risikoverhältnisses von Kavasedon, Kapseln gem. Auflage der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) vom 18.7.00 / IKS-Nr. 53269, durchgeführt in der Zeit von Februar bis November 2001

19 Gebhardt: Testung Schöllkraut-Alkaloide. Bericht zur Cytotoxizitäts-Untersuchung, durchgeführt in der Zeit von Juli 1998 bis Februar 1999 im Auftrag eines Firmenverbundes und des BAH

20 Boonen G, Ferger B, Kuschinsky K, Haberlein H: In vivo effects of the kavapyrones (+)-dihydromethysticin and (plus or minus)-kavain on dopamine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid levels in striatal and cortical brain regions. Planta Medica 64 (1998) 507-510

21 Hänsel R: Kava-Kava (Piper methysticum G. Forster) in der modernen Arzneimittelforschung. Zschr f Phytother 17 (1996) 180 - 195

22 Lehmann E, Kieser E, Klimke A, Krach H, Spatz R: The efficacy of cavain in patients suffering from anxiety. Pharmacopsychiat 22 (1989) 1-5

23 Lindenberg D, Pitule-Schoedel H: D,L-Kavain im Vergleich zu Oxazepam bei Angstzuständen. Doppelblindstudie zur Klinischen Wirksamkeit. Fortschritte der Medizin, 108 /2 (1990), 49-50, 53-4

24 Möller H-J, Heuberger L: Anxiolytische Potenz von D,L-Kavain. Ergebnisse einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie. Münch Med Wschr 131 (1989) 656-659

25 Möller H-J, Ulm K, Glöggler A: Kavain als Hilfe beim Benzodiazepin-Entzug. Münch Med Wschr 134 (1992) 587 – 590

26 Brauer RB, Pfab R, Becker K, Berger H, Stangl M: Fulminantes Leberversagen nach Einnahme des pflanzlichen Heilmittels Kava-Kava. Zeitschrift für Gastroenterologie 39 (2001) 491

27 Saß M, Schnabel S, Kröger J, Liebe S, Schareck WD: Akutes Leberversagen durch Kava-Kava – eine seltene Indikation zur Lebertransplantation. Zeitschrift für Gastroenterologie 39 (2001) 491

28 Escher M, Desmeules J, Giostra E, Mentha G: Hepatitis associated with Kava, a herbal remedy for anxiety. BMJ 322 (2001) 139

29 Bhate H, Gerster G, Gracza E: Orale Prämedikation mit Zubereitungen aus Piper methysticum bei operativen Eingriffen in Epiduralanästhesie. Erfahrungsheilkunde 38 (1989) 339 – 345

30 Warnecke G, Pfaender H, Gerster G, Gracza E: Wirksamkeit von Kava-Kava-Extrakt beim klimakterischen Syndrom. Eine Doppelblindstudie mit einem neuen Monopräparat. Zschr Phytother 11 (1909) 81 – 86

31 Geier G: Studien-Nr. 6508725 (1993) und Publikationsmanuskript Geier und Konstantinowicz (2001), eingereicht von Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. Karlsruhe

32 Becker: Studien-Nr. 6508727 (1993) und Publikationsmanuskript Geier und Konstantinowicz (2001), eingereicht von Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. Karlsruhe

33 Warnecke G: Psychosomatische Dysfunktion im weiblichen Klimakterium. Fortschr Med 109 (1991) 119 – 122

34 Lehmann E: Wirkung von Kava-Kava bei akuter Angst. Psychoonkologie (1988) 59 - 64

35 De Nicola: Klinische Doppelblind-Studie mit einem natürlichen Kavapyron-Komplex bei älteren Patienten mit Angst-Syndromen (1989 – 1992). In: Stellungnahme Harras Pharma Curarina Arzneimittel GmbH vom 20.3.2002

36 Kinzler E, Krömer J, Lehmann E: Wirksamkeit eines Kava-Spezialextrakts bei Patienten mit Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen nicht-psychotischer Genese. Arzneim Forsch 41/1, 6 (1991) 584 – 588

37 Woelk H, Kapoula O, Lehrl S, Schröter K, Weinholz P: Behandlung von Angst-Patienten. Doppelblindstudie: Kava-Spezialextrakt WS 1490 versus Benzodiazepine. Z Allg Med 69 (1993) 271 - 277

38 Volz H-P, Kieser M: Kava-kava Extract WS 1490 versus placebo in anxiety disorders – a randomized placebo-controlled 25-week outpatient trial. Pharmacopsychiat 30 (1997) 1 – 5

39 Malsch U, Kieser M: Efficacy of kava-kava in the treatment of non-psychotic anxiety, following pretreatment with benzodiazepines. Psychopharmacology 157 (2001) 277 – 283

40 Lehrl S, Woelk H: Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit des Kava-Spezial-extraktes WS 1490 bei Patienten mit Angstsymptomatik. Publikationsmanuskript in: Dr. W. Schwabe GmbH & Co., Stellungnahme vom 19.12.2001 zum Anhörungsschreiben des BfArM

41 Schriftliche Mitteilung Health Canada vom 25.03.2002

42 Schriftliche Mitteilung Department of Health and Human Services vom 03.04.2002

43 Schreiben MCA vom 10.05.2002: http://www.mca.gov.uk/ourwork/licensingmeds/herbalmeds/DrIetInterestGroupsMay02.pdf