**Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte**

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

An

Pharmazeutische Unternehmer

Verteiler s. Anlage

Nachrichtlich:

Stufenplanbeteiligte

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

Ihre Zeichen und Nachricht vom	Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben	Telefon: (01888) 307 -	Bonn
	717- 3822-A30646-41949/05	3232	12.05.2005

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

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

Arzneimittel: siehe Anlage

Bezug: Anhörungsschreiben der Stufe II vom 8.11.2001

Bescheid vom 14.06.2002

Stellungnahme der Verbände vom 14.08.2002 zum Bescheid vom 14.06.2002

Widerspruchsbescheid vom 12.05.2005

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit ergeht folgender

Bescheid

1. Für die oben genannten Arzneimittel wird mit sofortiger Wirkung das Ruhen der Zulassungen / der Registrierungen angeordnet. Gemäß §30 Abs. 3 Satz 2 AMG ist diese Anordnung sofort vollziehbar.
2. Diese Anordnung ist vorläufig befristet bis zu 30.06.2007.
3. Nicht betroffen von dieser Maßnahme sind

- Arzneimittel, die nach einer im Homöopathischen Teil des Arzneibuches beschriebenen Verfahrenstechnik hergestellt werden und Kava-Kava-Zubereitungen in einer Endkonzentration enthalten, die geringer ist als die vierte Dezimalpotenz;

- Arzneimittel, die nach einer im Homöopathischen Teil des Arzneibuches beschriebenen spagyrischen 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 des Arzneimittelgesetzes vom 24.8.1978 (BGBl. I S. 2445), zuletzt geändert durch Artikel 1 des zwölften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 30. Juli 2004 (BGBl. I S. 2031) – AMG -, sowie § 3 Abs. 1 der Verordnung über homöopathische Arzneimittel i. V. m. § 39 Abs. 2 Nr. 4 AMG.

Auf der Basis der hier vorliegenden aktuellen Unterlagen und Erkenntnisse hält es das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gemäß § 5 Abs. 2 und § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG für nicht 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 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.

Dieser Bescheid berücksichtigt die im Laufe des bisherigen Stufenplanverfahrens von den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern eingebrachten Argumente, z. T. im Rahmen von gemeinsamen Stellungnahmen durch die beauftragten Lenkungsgruppen der Verbände der pharmazeutischen Industrie.

Mit der Anordnung des Ruhens der Zulassungen für Kava-Kava-haltige Arzneimittel besteht die Möglichkeit, Ergebnisse aus nach heutigem Standard durchgeführten klinischen Studien zum Nachweis der Wirksamkeit vorzulegen und dann eine aktualisierte Nutzen-Schaden-Bewertung vorzunehmen (siehe Kap. 11).

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. Dem BfArM liegt eine Reihe von Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) vor, die ein derartiges Risiko belegt.

Die im Rahmen des Verfahrens seitens der pharmazeutischen Unternehmer (pU) und der Verbände eingereichten Stellungnahmen [1-5, 8] verweisen praktisch alle UAW-Bewertungen, die das BfArM zu der Frage abgegeben hat, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit berichtete unerwünschte Ereignisse (UE), die in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln standen, welche Kava-Kava-Extrakte oder Kavain enthielten, kausal mit dieser Medikation verknüpft, also UAW waren, in den Bereich der Spekulation. Als Argumente werden angeführt:

a) die Reaktionen seien in einer Vielzahl der Fälle bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch aufgetreten,

b) oft habe die Begleitmedikation oder eine anderweitige Erkrankung die eigentliche Ursache sein können,

c) vielfach habe es an der nötigen Dokumentation gemangelt,

d) die Wissenschaftler Prof. Waller und Prof. Teschke seien zu ganz anderen Bewertungen gekommen als das BfArM.

Diese Stellungnahmen stehen mit ihrer Argumentation bei der Kausalitätsbeurteilung in Bezug auf die berichteten UE nicht nur in Gegensatz zum BfArM, sondern auch zu den pharmazeutischen Unternehmern, die primär die Fälle gemeldet hatten und meistens zu Bewertungen gekommen waren, die denen des BfArM näher lagen.

Im Folgenden gehen wir zunächst unmittelbar auf das Argument des nicht-bestimmungsgemäßen Gebrauches ein, danach setzen wir uns mit grundsätzlichen Missverständnissen bezüglich der etablierten Elemente der UAW-Kausalitätsbeurteilung auseinander, wie sie sich in den Diskussionen zu den UAW-Einzelfällen manifestieren. Anschließend diskutieren wir alle einzeln dargestellten Fälle und gehen schließlich auf die vorliegenden und unterschiedlich bewerteten Informationen über Fälle von toxischen Leberreaktionen im Zusammenhang mit Kava-Kava-

Medikation aus dem Ausland ein. Danach kommentieren wir die Auffassungen der Professoren Teschke und Waller und stellen diesen die Meinung anderer Sachverständiger gegenüber.

Angeblich oft nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch

Zur angeblichen „Vielzahl der Fälle mit nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch“ ist zu sagen, dass die pU in den anschließenden Einzefalldiskussionen nur in wenigen Fällen (z. B. 15 und 18) explizit auf einen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch (zu hohe Dosierung, Missachtung einer Gegenanzeige) hingewiesen haben. Das BfArM hatte in beiden Fällen selbst auf die überhöhte Dosierung hingewiesen (obwohl diese bei Fall 18 nicht sicher war) und sie entsprechend zurückhaltend bewertet.

Angebliche Nicht-Berücksichtigung alternativer Ursachen und schlechter Dokumentation bei der Kausalitätsbeurteilung des BfArM

Bezüglich des Konzeptes der pU bei der Kausalitätsbewertung, auf dessen Grundlage sie das BfArM angreifen und zu durchgehend anderen Bewertungsergebnissen kommen, offenbart die Stellungnahme mangelndes Verständnis der Grundelemente der Kausalitätsbewertung.

Wir stellen daher zunächst zwei besonders etablierte und in großem Umfang gebrauchte publizierte Schemata zur Kausalitätsbeurteilung vor, erläutern anschließend anhand dieser Schemata die Grundelemente der Kausalitätsbewertung, zeigen danach typische Missverständnisse der pU auf und demonstrieren schließlich deren Auswirkungen in den Beurteilungen der Einzelfallberichte (zwei davon aus der Literatur).

Etablierte Schemata der Kausalitätsbewertung

Für die Beurteilung des Kausalzusammenhanges zwischen der Anwendung eines Arzneimittels und dem Auftreten eines UE, also der Frage, ob das UE zumindest möglicherweise eine UAW sein könnte, gibt es mehrere etablierte und auch veröffentlichte Schemata. Besonders bekannt und oft verwendet sind das der WHO und das von Naranjo et al. publizierte [21].

Das **WHO-Schema** sieht sechs mögliche Antworten auf die Frage nach der Kausalität, zusammen mit entsprechenden Erläuterungen, vor:

1. Certain = **sicher** (i. S. von „praktisch sicher“ oder „mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit“)

Ein klinisches Ereignis, u. U. auch ein pathologisches Labor-Messergebnis, das in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang zur Anwendung eines Arzneimittels aufgetreten ist (Challenge), und das nicht durch eine gleichzeitig bestehende Krankheit oder andere Arzneimittel oder Chemikalien erklärt werden kann. Die Reaktion auf das Absetzen des Arzneimittels (Dechallenge) sollte klinisch plausibel sein. Das Ereignis muss pharmakologisch oder phänomenologisch eindeutig sein; dabei kann es nötig sein, eine zufrieden stellende erneute Medikation mit dem gleichen Arzneimittel durchzuführen (Rechallenge).

2. Probable/likely = **wahrscheinlich**

Ein klinisches Ereignis, u. U. auch ein pathologisches Labor-Messergebnis, das in einem medizinisch nachvollziehbaren („reasonable“) zeitlichen Zusammenhang zur Anwendung eines Arzneimittels steht und das nicht durch eine gleichzeitig bestehende Krankheit oder andere Arzneimittel oder Chemikalien erklärt werden kann. Die Dechallenge sollte medizinisch nachvollziehbar sein. Information über eine Rechallenge ist kein notwendiges Kriterium.

3. Possible = **möglich**

Ein klinisches Ereignis, u. U. auch ein pathologisches Labor-Messergebnis, das in einem medizinisch nachvollziehbaren zeitlichen Zusammenhang zur Anwendung eines Arzneimittels steht, das aber auch durch eine gleichzeitig bestehende Krankheit oder andere Arzneimittel oder Substanzen erklärt werden kann. Information zur Dechallenge kann fehlen oder unklar sein.

4. Unlikely = **unwahrscheinlich** (i. S. von „praktisch“ oder „mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit“ auszuschließen)

Ein klinisches Ereignis, u. U. auch ein pathologisches Labor-Messergebnis, dessen zeitlicher Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung so ist, dass eine Kausalverknüpfung unwahrscheinlich ist (i. S. von „praktisch“ oder „mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit“ auszuschließen).

5. Conditional/unclassified = **nicht bewertet**

Ein klinisches Ereignis, u. U. auch ein pathologisches Labor-Messergebnis, das als UAW berichtet wurde, bei welchem aber mehr Daten für eine angemessene Bewertung erforderlich sind (damit eine der o. g. Klassen 1 – 4 vergeben werden kann) oder bei dem noch weitere Daten beurteilt werden.

6. Unassessable/unclassifiable = **nicht bewertbar**

Ein Bericht, der die Annahme einer UAW nahe legt, welche aber nicht beurteilt werden kann, weil die Information unzureichend oder in sich widersprüchlich ist und nicht ergänzt oder verifiziert werden kann.

Das **Naranjo-Schema** sieht die Vergabe von Punkten für die verschiedenen Komponenten der Kausalitätsbeurteilung vor, die dann für eine Gesamtbewertung addiert werden; dabei wird auch ein Vorschlag für die Umschreibung bestimmter Punktsummenbereiche („scores“) mit den Begriffen „sicher“, „wahrscheinlich“, „möglich“ und „zweifelhaft“ empfohlen:

Komponente der Kausalitätsbeurteilung	*ja*	*nein*	*unbekannt*
1. Gab es früher schlüssige Berichte über diese Reaktion?	+ 1	0	0
2. Trat das UE nach Anwendung des Arzneimittels auf?	+ 2	- 1	0
3. Besserte sich die Reaktion nach Absetzen des Arzneimittels oder Anwendung eines spezifischen Antagonisten?	+ 1	0	0
4. Trat das UE bei erneuter Anwendung des Arzneimittels wieder auf?	+ 2	- 1	0
5. Kommen alternative Ursachen in Frage, die allein das UE hätten auslösen können?	- 1	+ 2	0
6. Trat die Reaktion nach Anwendung eines Placebos erneut auf?	- 1	+ 1	0
7. Wurde das Arzneimittel im Blut oder anderen Körperflüssigkeiten in toxischen Konzentrationen gemessen?	+ 1	0	0
8. War die Reaktion stärker, wenn die Dosis heraufgesetzt oder schwächer, wenn die Dosis verringert wurde?	+ 1	0	0
9. Hatte der/die Patient/in eine ähnliche Reaktion bei früherer Exposition gegenüber diesem oder ähnlichen Arzneimitteln ?	+ 1	0	0
10. Wurde das UE durch irgendeine objektive Evidenz bestätigt?	+ 1	0	0

Die Autoren schlagen vor, die angenommene Wahrscheinlichkeit einer Kausalverknüpfung überhaupt nur mit der Summe der Punkte zu bezeichnen, die unter den 10 Aspekten vergeben worden sind, aber dann, wenn einmal Bedarf für eine Umschreibung mit Wörtern besteht, bei einer Summe von ≥ 9 den Begriff „sicher“, bei 5 – 8 den Begriff „wahrscheinlich“, bei 1 – 4 „möglich“ und bei ≤ 0 „zweifelhaft“ zu benutzen.

Grundelemente der Kausalitätsbewertung in den o. g. Schemata

Im Folgenden stellen wir noch einmal die fundamentalen Elemente der Kausalitätsbewertung von UE zusammen, die den beiden o. g. Schemata zu Grunde liegen und sich im Wesentlichen auch in anderen, viel verwendeten solchen Konzepten finden (z. B. [43, 44]).

Zuvor ist aber auch noch eine Bemerkung zu Klasse 5 des WHO-Schemas wichtig, weil diese in der Auseinandersetzung mit den pU eine besondere Rolle spielt:

Besonderheit des WHO-Schemas hinsichtlich der Klasse 5 „nicht bewertet“

Das WHO-Schema sieht als vermutlich einziges publiziertes Konzept neben regelrechten Klassen für die angenommene Wahrscheinlichkeit einer Kausalverknüpfung (incl. „nicht bewertbar“) auch noch eine Klasse „nicht bewertet“ vor. Diese ist lediglich dafür gedacht, dass der Bewerter sich selbst den Bearbeitungsstand notiert – sozusagen mit der Aussage „diese Fälle beurteile ich allenfalls später, wenn/falls noch erwartete weitere Befunde eintreffen“. Eine solche Klasse kann arbeitstechnisch nützlich sein; sie darf aber nicht mit inhaltlicher Kausalitätsbewertung verwechselt werden. Die Vergabe „nicht bewertet“ ist nur dann sinnvoll, wenn entweder noch weitere und entscheidende Befunde realistisch zu erwarten oder Fälle der Mühe einer Kausalitätsbewertung nicht Wert sind.

Fundamentale Elemente, die beiden Schemata gemeinsam sind

1. Kontinuierliche Skala für angenommene Wahrscheinlichkeiten

Alle Schemata, so auch diese beiden, zeichnen sich dadurch aus, dass sie für die Antwort auf die Kausalitätsfrage nicht das dichotome „ja“ oder „nein“ vorsehen, sondern eine kontinuierliche Skala, die bei einem Begriff wie „sicher“ anfängt und über die Begriffe „wahrscheinlich“ und „möglich“ bis nach unten zu Begriffen wie „unwahrscheinlich“ oder „zweifelhaft“ reicht. „Wahrscheinlich“ wird in der Pharmakovigilanz, ebenso wie auch im allgemeinen Sprachgebrauch, in der Regel aufgefasst als die Aussage „es spricht mehr dafür als dagegen“. „Möglich“ wird üblicherweise etwa in dem Sinne verstanden „es spricht sowohl einiges dafür als auch dagegen, die Nebenwirkung könnte aber auch durch andere Faktoren bedingt sein“. Die Begriffe „sicher“ und „unwahrscheinlich“ an den beiden Enden der Skala sind sinngemäß nicht als die Annahme eines Beweises, sondern als die Auffassung des Bewerters zu verstehen, dass es keinen vernünftigen Zweifel an der „Schuld“ bzw. „Unschuld“ des verdächtigten Arzneimittels gibt. Natürlich sind die in den genannten Schemata vorgeschlagenen Kausalitätsklassen nicht scharf gegeneinander abgesetzt. Daher kann es manchmal schwer sein, sich für einen der genannten Begriffe zu entscheiden und dann entsprechend sinnvoll auch Zwischenstufen zu beschreiben wie „möglich bis wahrscheinlich“ oder „ wahrscheinlich bis sicher“.

2. Angemessene Gewichtung auch von Fällen mit Dokumentationsdefiziten

Berichte über vermutete UAW sind in der Regel nicht vollständig, korrekt und verständlich in allen denkbaren Hinsichten, sondern enthalten nur die Information, die der Berichtende im Rahmen der Zeit, die er einsetzen wollte, herausgesucht, für richtig und wichtig gehalten und aufgeschrieben hat. In der Regel ist davon auszugehen, dass der behandelnde Arzt (u. U. Apotheker, Krankenschwester oder dergl.) deutlich mehr Informationen gehabt und Überlegungen vorgenommen als zu Papier gebracht hat. Darum hat ein Urteil auf einem Primärbericht wie „Kausalzusammenhang mit dem Arzneimittel wahrscheinlich“ Autorität über die mitgeteilten Fakten hinaus.

Sowohl im WHO- als auch im Naranjo-Schema wird der Ansatz deutlich, dass bei Fehlen bestimmter Informationen - je nach Ausmaß des Defizits - noch die Vergabe einer geringeren Stufe für die angenommene Kausalverknüpfung möglich ist: So führt das WHO-Schema explizit auf, dass Informationen über Rechallenge für die Vergabe von „wahrscheinlich“ nicht erforderlich sind und dass die Vergabe von „möglich“ noch nicht einmal Informationen über eine Dechallenge-Reaktion voraussetzt. Das WHO-Schema sieht eine Klasse „nicht bewertbar“ nur für die Berichte vor, bei denen die Information noch nicht einmal für die Beurteilung ausreicht, ob hier ein „möglicher“ Kausalzusammenhang vorliegt. Nach dem Naranjo-Schema kann eine ganze Reihe von relevanten Parametern einer UE-Fall-Darstellung „unbekannt“ sein, ohne dass dadurch die für die Vergabe von „wahrscheinlich“ erforderliche Punktzahl (mindestens 5) unterschritten werden muss, und für die

Vergabe der Klasse „möglich“ ist fast nur ein Minimum an Informationen und Argumenten für eine Kausalverknüpfung erforderlich (1-4 Punkte).

Sowohl das WHO- als auch das Naranjo-Schema sehen keineswegs vor, dass ein UE-Fall erst dann als beurteilbar gilt, wenn die Dokumentationsqualität so gut ist, dass von daher theoretisch jede Bewertung bis hoch zu „sicher“ oder auch bis hinunter zu „unwahrscheinlich“ möglich wäre.

Insgesamt wird aus beiden Schemata ein konservativer Ansatz in dem Sinne deutlich, dass auch bei Abwesenheit einiger Informationen immer noch von der Möglichkeit, wenn nicht Wahrscheinlichkeit, einer Kausalverknüpfung ausgegangen werden kann. Dieses beruht u. a. auf der o. g. Annahme, dass der Berichtende aus seiner umfassenderen Kenntnis des Patienten mehr Informationen und Grund zur Sorge gehabt haben kann als er auf den Berichtsbogen geschrieben hat, und auf der Absicht, im Sinne des Patientenschutzes schon den auf einige konkrete Informationen gestützten Verdacht und nicht erst den (Quasi-) Beweis einer Kausalverknüpfung als Signal für eine drohende Gefahr gelten zu lassen.

Die beiden Kausalitäts-Bewertungsschemata sehen für das Ausmaß an Dokumentationsqualität (bestehend aus den Komponenten Vollständigkeit, Korrektheit, Verstehbarkeit), mit der in einem Bericht die Sachaussage gemacht wird, ebenso ein Kontinuum vor wie für die angenommene Wahrscheinlichkeit einer Kausalverknüpfung selbst. Der Dokumentationsqualität kommt die Rolle einer notwendigen, aber nicht hinreichenden Voraussetzung für die Vergabe der verschiedenen angenommenen Kausalitätsklassen in dem Sinne zu, dass die Annahme einer sicheren Kausalverknüpfung nur bei einer sehr guten Dokumentation möglich ist und die Annahme eines wahrscheinlichen Kausalnexus immer noch eine gute Dokumentation voraussetzt. Die Beurteilung „möglich“ kann dagegen, und muss häufig, selbst bei Vorliegen deutlicher Dokumentationsdefizite vergeben werden. Das Urteil „unwahrscheinlich“ ist wiederum nur bei mindestens guter Dokumentationsqualität zu fällen. Eine Kausalitätsbeurteilung steht immer unter dem Vorbehalt der zum Zeitpunkt der Beurteilung vorhandenen Information und ist u. U. zu ändern, wenn neue Daten bekannt werden.

Aus dem Gesagten geht hervor, dass das Defizit an Sicherheit in den Kausalitätsaussagen „wahrscheinlich“ und „möglich“ aus zwei Komponenten unterschiedlicher Art zusammen gesetzt sein kann: erstens einer Begrenztheit der Information und zweitens einer Unsicherheit bezüglich des medizinischen Sachverhaltes selbst.

3. Prinzip der positiven Evidenz

Sowohl das WHO- wie auch das Naranjo-Schema gehen davon aus, dass nur positive Evidenzen zählen, nicht aber Gedanken im Sinne von „nicht auszuschließen“. Naranjo sieht für die Situation „unbekannt“ in Bezug auf jeden seiner Parameter als Kausalitätspunkt eine „0“ vor, und das WHO-Schema fordert sowohl für die positiven Kausalitätsklassen „sicher“, „wahrscheinlich“ und „möglich“ als auch für die Vergabe „unwahrscheinlich“ ausschließlich positive Evidenzen für die verschiedenen Aspekte – unabhängig davon, dass es manchmal heißt, „zu dem oder dem Punkt ist Information nicht nötig“. Die Tatsache, dass zu irgendetwas keine Information vorliegt, wird als solche nicht zum Argument erhoben.

Besonders deutlich wird dieses Konzept des Forderns positiver Evidenz durch die WHO darin, dass für die Vergabe der Kausalitätsbewertung „unwahrscheinlich“ eine ähnlich hohe Evidenz für das Wirksamwerden alternativer Ursachen gefordert wird wie bei der Vergabe von „sicher“ in Bezug auf den zeitlichen Zusammenhang zwischen der Anwendung des verdächtigten Arzneimittels und dem Auftreten des UE: In beiden Fällen wird „Plausibilität“ gefordert, nicht nur Vereinbarkeit. Auch Naranjo lässt Negativargumente i. S. von „spricht ausdrücklich gegen Kausalverknüpfung des UE mit dem verdächtigten Arzneimittel“ nur da gelten, wo es positive Befunde gibt, die schlecht mit dieser Kausalitätsannahme vereinbar sind, nämlich „- 1 Punkt“ bei den Nrn. 2 und 4 im Fall von „nein“ und bei den Nrn. 5 und 6 im Fall von „ja“.

4. Pharmakologische Plausibilität als wichtiger Parameter

Eine solche ergibt sich zum einen aus Befunden zum UE, die mit einem bestimmten unerwünschten Arzneimitteleffekt vereinbar sind (wie z. B. der histologische Befund einer toxischen Hepatitis), zum anderen aus der Vorinformation schlüssiger UAW-Fälle der gleichen Art wie das aktuell zu

beurteilende UE. Sowohl das WHO- als auch das Naranjo-Schema räumen einem objektiven Befund einen wichtigen Stellenwert ein. Das o. g. WHO-Kriterium für „sicher“ fordert Eindeutigkeit des Ereignisses, und Naranjo führt als Kriterium Nr. 10 ausdrücklich eine Befund-Bestätigung auf. Naranjo nennt in seinem Kriterium Nr. 1 außerdem explizit das Vorliegen früherer entsprechender Berichte.

5. Chronologie als wichtiger Parameter

In allen Schemata zur Kausalitätsbeurteilung nimmt der zeitliche Ablauf von Arzneimittelanwendung und Auftreten des UE einen hohen Stellenwert ein. So wird es immer als wichtiges Argument angesehen, wenn ein Arzneimittel über eine genügend lange Zeit eingenommen worden ist, damit es wirksam werden konnte, und wenn im zeitlichen Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung - insbesondere mit dem Beginn einer bestimmten Medikation - ein bestimmtes UE auftritt. Das bedeutet, dass Arzneimittel, die vor dem Auftreten eines UE bereits seit Jahren gegeben worden sind oder nur von Zeit zu Zeit bei Bedarf genommen werden, weniger verdächtig sind als ein Arzneimittel, dem z. B. drei Monate nach erstmaliger und von da an dauernder Einnahme ein bestimmtes UE folgt, welches sich durchaus im Laufe von drei Monaten ausbilden kann. Ein sehr wichtiges, allgemein anerkanntes Argument (WHO-Schema „sicher“ und „wahrscheinlich“, Naranjo-Schema Nr. 3) ist auch, ob sich bei Absetzen des verdächtigten Arzneimittels das UE zurückgebildet hat, sofern es seiner Natur nach reversibel war (Dechallenge positiv). Geradezu als beweisend für einen Kausalnexus gilt, wenn ein UE bei Absetzen des verdächtigten Arzneimittels zurückgeht und bei erneuter Anwendung dieses Arzneimittels wieder auftritt (Rechallenge positiv).

6. Alternative und additive andere Ursachen

Eine große Rolle in der Kausalitätsbewertung - sowohl im WHO-Schema (Beschreibungen von „sicher“, „wahrscheinlich“, „unwahrscheinlich“) als auch im Naranjo-Schema (Nr. 5) - spielen andere Risikofaktoren, die das UE ebenfalls verursacht haben könnten. Im Naranjo-Schema wird deutlicher als im WHO-Schema als Voraussetzung für eine Verminderung der „Schuld“-Annahme in Bezug auf ein verdächtigtes Arzneimittel gefordert, dass andere Ursachen die Reaktion auch alleine hervorgerufen haben könnten („could on their own...“). Dieses impliziert, dass dann, wenn eine andere Ursache evtl. zum Gesamtausmaß eines UE beigetragen, also additiv und nicht alternativ gewirkt haben könnten, die Annahme, ein zunächst verdächtigtes Arzneimittel sei „unschuldig“, nicht gerechtfertigt ist. Die Schuldannahme für das verdächtigte Arzneimittel heißt dann allerdings u. U., es habe das UE zusammen mit anderen Faktoren verursacht. Hier wird es dann wichtig, ob das Vorhandensein der anderen Risikofaktoren (z. B. einer bestimmten Komedikation) laut Produktinformation als Kontraindikation bezeichnet war, so dass die Anwendung des Arzneimittels in Gegenwart dieser Faktoren u. U. einen nicht-bestimmungsgemäßen Gebrauch darstellte.

Missverständnisse der pU bezüglich der Grundelemente der Kausalitätsbewertung von UE
Die Stellungnahmen der pU zu den 18 individuellen Kausalitätsbewertungen des Bescheides des BfArM vom 14.6.2002 offenbaren mangelndes Verständnis sowohl der WHO-Klasse „unclassified“ als auch der Kriterien für die anderen Klassen:

Zum Missverständnis der pU bzgl. der WHO-Klasse „unclassified“ („nicht bewertet“):
Die pU kommen in Bezug auf die Kausalität der ersten zwei der 18 Fälle zu dem Urteil „unclassified“. Hier verkennen sie, dass dieses schon sprachlich nur bedeutet, man habe keine Bewertung vorgenommen, und dass die WHO diesem Terminus auch keine andere Bedeutung beigemessen hat. Es ist nicht möglich, sich mit einer solchen Klassifizierung wissenschaftlich auseinander zu setzen. Die der Bewertung „unclassified“ angehängte Aussage der pU „die gegenteilige Einstufung durch das BfArM ist wissenschaftlich nicht haltbar“ ist schon deshalb nicht sinnvoll, weil das Gegenteil von „unclassified“ ja „classified“ bzw. „bewertet“ ist und selbst von den pU nicht bestritten wird, dass das BfArM eine Einstufung vorgenommen hat. Ob sie statt „unclassified“ eigentlich meinten „unclassifiable“ (nicht bewertbar; WHO-Klasse 6), ist unklar. Wir mögen das für die Diskussion auch nicht unterstellen, da die pU keine Begründungen für die Vergabe dieser Klasse gegeben haben.

Zu den Missverständnissen der pU bzgl. der Elemente, die den o. g. Schemata zur Kausalitätsbewertung gemeinsam sind:

1. Keine Einräumung der Möglichkeit einer Kausalverknüpfung mit begrenzter Wahrscheinlichkeit

Die pU argumentieren, als könne die Frage nach der Kausalverknüpfung nur mit „ja“ (im Sinne von „absolut sicher“) oder „nein“ (im Sinne von „bestimmt nicht“ oder „in keiner Weise zu beurteilen“) beantwortet werden. In den wenigen Fällen, in denen sie nicht die Einstufung „nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch“ (Fälle 15 und 18) oder „unclassified“ (Fälle 1-3) vorgenommen und auch nicht nur gemeint haben, sie könnten die Bewertung des BfArM nicht nachvollziehen, sondern selbst ein Urteil über den Kausalnexus abgegeben haben, lautete dieses „unwahrscheinlich“ (Fälle 4 und 5) und „nicht bewertbar“ (Fälle 11 und 12), obwohl genügend Informationen vorliegen, die die Wahrscheinlichkeit eines Kausalnexus deutlich über die Nulllinie heben. Dabei haben die primär die Fälle meldenden pharmazeutischen Unternehmer selbst bei mehreren der Fälle einen Kausalnexus mit Kava-Kava eingeräumt - wenn auch öfters mit Wahrscheinlichkeiten geringeren Grades, und alle anderen Fachwissenschaftler, auf die sie sich berufen haben (Prof. Teschke, Prof. Waller, MCA), sind zu Bewertungen oberhalb der „Nulllinie“ gekommen.

2. Unangemessener Umgang mit begrenzter Dokumentationsqualität

Die pU nehmen an vielen Stellen kleine oder auch nur denkbare Unsicherheiten in der Dokumentation als Argument, um einer Kausalitätseinschätzung überhaupt aus dem Wege zu gehen oder die Bewertung des Amtes pauschal als nicht nachvollziehbar darzustellen. Dabei hätte es oft die Möglichkeit gegeben, mit dem Argument, die Dokumentation reiche zu diesem oder jenem Punkt nicht aus, lediglich eine niedrigere Kausalitätsklasse vorzuschlagen. Das wäre dann u. U. ein Ansatzpunkt für eine wissenschaftliche Diskussion gewesen. Mit ihrem Maximalansatz „an allem nichts dran“ werden sie der für eine verantwortliche Pharmakovigilanz bestehenden Notwendigkeit nicht gerecht, auf dem Boden der vorhandenen Informationen auch dann, wenn sie begrenzt sind, mögliche Gefahren zu orten. Wollte man nur mit absolut zuverlässig und vollständig dokumentierten Berichten arbeiten, würde man die überwältigende Mehrheit aller relevanten Informationen zu arzneimittelbedingten Risiken außer Acht lassen. Die pU haben anscheinend nicht verstanden, dass ein Teil des Mangels an Sicherheit, den Begriffe wie „wahrscheinlich“ und „möglich“ ausdrücken, durch Mangel an Dokumentationsqualität bedingt sein kann und dass auch bei begrenzter Information auf die Frage „kann das UE durch dieses Arzneimittel bedingt sein?“ die verantwortungsvolle Antwort oft lauten kann und muss: „wahrscheinlich“ oder „möglich“ (und nicht: „dazu lässt sich nichts sagen“).

3. Missachtung des Prinzips der positiven Evidenz

Die pU missachten beinahe durchgehend das Prinzip, dass sie für ihre Argumente der positiven Evidenz bedürfen und dass Möglichkeiten, für die es keinen konkreten Anhalt gibt, die nur „nicht ausgeschlossen“ werden können, nicht als Argumente benutzt werden können, wie wenn es sich schon um existierende Tatsachen handelte. So legen die pU regelmäßig weit höhere Maßstäbe an die vom BfArM verlangte Evidenz für Fakten an, die Kava-Kava belasten können (Beispiel aus Fall 9/10: „Die vom BfArM als gesichert angenommene positive Reexposition stützt sich also lediglich auf eine briefliche Mitteilung der Patientin...“) als an die Evidenz für von ihnen selbst vorgebrachte Argumente, die alternativen Ursachen die „Schuld“ an den beobachteten lebertoxischen Reaktionen zuweisen (Beispiel aus Fall 8: „Beruflich bestand Zugang zu Arzneimitteln, so dass die nicht ärztlich verordnete Einnahme weiterer Medikamente nicht auszuschließen ist.“).

4. Unangemessener Umgang mit dem Aspekt der „pharmakologischen Plausibilität“

Die pU ignorieren in ihrer Argumentation beinahe durchgehend, dass der histologische Befund bei den hier diskutierten Fällen vielfach lautet „medikamentös induzierter Leberschaden“ oder ähnlich und die auch von ihnen nicht bestrittene Tatsache, dass hepatotoxische Reaktionen unter Kava-Kava grundsätzlich bekannt und sogar in zahlreichen Produktinformationen erwähnt sind. Derartige Laborbefunde sowie Vorerfahrungen mit UAW eines Arzneimittels, die ein Arzneimittel-toxisches Geschehen nahe legen, sind aber nach den beiden o. g. Schemata der WHO und der Naranjo-Arbeit starke Argumente für eine Kausalverknüpfung.

5. Unangemessener Umgang mit dem Gesichtspunkt der Chronologie

Die pU ignorieren fast immer den anerkannt außerordentlich wichtigen Gesichtspunkt des zeitlichen Ablaufes von Kava-Kava-Medikation und dem Auftreten der hepatotoxischen Reaktion. Obwohl sie selbst schreiben, dass eine akute lebertoxische Reaktion typischerweise ca. 5-90 Tage nach Exposition gegenüber dem toxischen Agens auftritt, bestreiten sie beispielsweise in Fällen von 3-4 Monate nach Kava-Kava-Anwendung aufgetretenen Leberschäden eine Verursachung durch dieses Arzneimittel mit dem Argument der Komedikation von anderen potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln selbst dann, wenn diese zuvor seit Jahren gut vertragen oder nur sporadisch angewandt wurden. Sie lassen in der Regel auch das Argument, die Reaktion habe sich nach Absetzen des Kava-Kava-Präparates zurückgebildet, nicht gelten.

6. Unangemessener Umgang mit dem Argument alternativer Ursachen

Die pU behaupten immer dann, wenn sie eine denkbare alternative Ursache für eine möglicherweise auf Kava-Kava-Medikation zurückzuführende Leberschädigung ausgemacht zu haben meinen, die andere Ursache sei allein schuldig und Kava-Kava gar nicht. Dieses geht aber an den Erkenntnissen der Pathologie vorbei, denen zufolge mehrere lebertoxische Stoffe durchaus additiv anstatt alternativ wirken können. Andernfalls wären ja auch die bei vielen potenziell lebertoxischen Arzneimitteln in den Produktinformationen zu findenden Warnungen vor einer Anwendung bei gleichzeitig bestehenden anderen Risikofaktoren für die Leber und der auf Empfehlungen der Kommission E beruhende Vorschlag für eine erneute Vermarktung unter verschiedenen Vorsichtsmaßnahmen incl. der Kontraindikation einer gleichzeitigen Anwendung von anderen hepatotoxischen Arzneimitteln nicht sinnvoll. In anderen Fällen bestehen die pU darauf, dass Kava-Kava lediglich die hepatotoxische Wirkung eines komedizierten Arzneimittels verstärkt habe, und das, obwohl das andere Arzneimittel noch nicht einmal in den Abschnitten „Wechselwirkungen“, „Warnhinweise“ oder „Gegenanzeigen“ der Produktinformation zu dem betreffenden Kava-Kava-haltigen Arzneimittel auftaucht.

1.1 Spontanberichte aus dem Inland

Im Folgenden wird aufgezeigt, wie sich das oben dargestellte Unverständnis der pU in Bezug auf die Grundlagen der Kausalitätsbewertung bei der Bewertung der einzelnen Spontanberichte von schwerwiegenden UAW an der Leber manifestiert hat. Bezüglich des Vorhaltes von Doppelzählungen durch das BfArM ist zu sagen, dass es diese u. E. nicht gab, und dass die pU auch nicht mitgeteilt haben, welche Fälle ihrer Ansicht nach doppelt gezählt worden seien.

1.1.1 Unerwünschte Wirkungen an der Leber

Dem BfArM liegen insgesamt 48 spontan gemeldete Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) mit Leberbeteiligung zu Kava-Kava-Mono- und -Kombinations-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.

Im Folgenden werden diejenigen Nebenwirkungen an der Leber (n=24) aufgeführt, zu denen Klinikdokumentationen, Leberhistologie und Arztberichte vorliegen und für die eine fundierte Kausalitätsbewertung möglich ist. Für die Diskussion führen wir jeweils zunächst die BfArM-Bewertung auf. Danach stellen wir die Kernpunkte der Argumentation der pU und der Verbände dar und kommentieren diese anschließend.

1. BfArM 93015209:

BfArM

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.

- Histologie: Verdacht auf medikamentös induzierten toxischen Leberparenchymschaden

- Chronologie: Symptombeginn 12 Wochen nach Beginn der Kava-Kava-Medikation. Nach Absetzen von Laitan® Rückbildungstendenz und Normalisierung von Transaminasen und Ikterus, d. h. Dechallenge positiv

- Andere mögliche Ursachen: Keine Alternativen ersichtlich. Orale Kontrazeptiva waren seit Jahren gut vertragen worden; Diazepam wurde allenfalls bei Bedarf gegeben (falls überhaupt; widersprüchliche Arztbriefe), und hierfür sind nur sehr seltene passagere Leberenzymerhöhungen beschrieben worden. Serologie für Hepatitis A, B und C sowie CMV und EBV negativ.

Bewertung: wahrscheinlich

PU

- „Die histologische Untersuchung konnte eine virale Genese nicht sicher ausschließen“

- Chronologie incl. Dechallenge: kein Kommentar

- Andere Ursachen: „Zwei der von der Patientin eingenommenen Begleitmedikamente sind potenziell lebertoxisch“ (Gravistat und Diazepam).

Bewertung: unclassified

Kommentar

- Die pU verstoßen gegen das Prinzip der erforderlichen positiven Evidenz: Die Histologie spricht von Arzneimittelhepatitis; den pU reicht zum Bestreiten einer Kausalverknüpfung mit Kava-Kava, dass sie eine virale Genese nicht sicher ausschließen konnten. Dabei war die in solchen Fällen entscheidende Hepatitis-Serologie negativ.

- Die pU berücksichtigen nicht die passende Chronologie incl. Dechallenge für Kava-Kava und die nicht passende Chronologie für andere Arzneimittel als evtl. alternative Ursachen.

- Die pU nehmen Diazepam trotz einer nur sporadischen Anwendung („bei Bedarf“; jedoch nicht konsistente Arztbrief-Angaben zur Frage des „ob überhaupt“) und in der Literatur nur sehr selten berichteter nicht-schwerwiegender Leberreaktionen auf diesen Arzneistoff nach längerer kontinuierlicher Anwendung (dem BfArM liegen auch keine Berichte über schwerwiegende UAW an der Leber vor) als ernsthafte Alternative an.

- Die Bewertung der pU als „unclassified“ ist rätselhaft (s. o. unter dem allgemeinen Kommentar zum Umgang der pU mit der Kategorie „unclassified“). Sollte sie bedeuten, dass der Fall nicht bewertbar ist, stellt sich die Frage, warum die pU nicht mitgeteilt haben, was ihnen zur Bewertbarkeit fehlt, wie wenige aller UAW-Fälle sie überhaupt für bewertbar halten und wie viel UAW-Information sie meinen, regelmäßig missachten zu können. Schließlich gehört der Fall unter der Gesamtheit aller UAW-Fallberichte zu den ausgesprochen gut dokumentierten.

Der pU, welcher den Fall ursprünglich gemeldet hatte, hatte die Kausalität in Bezug auf Kava-Kava immerhin als „möglich“ eingestuft. Unsere Bewertung „wahrscheinlich“ entspricht auch der Beurteilung im Entlassungsbericht der Klinik.

2. BfArM 94006568:

BfArM

68-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® forte), bei Bedarf Maaloxan. Stationäre Aufnahme wegen eines unklaren Ikterus bei erhöhten Werten für Bilirubin, SGOT, SGPT und γGT.

- Histologie: toxischer Leberparenchymschaden

- Chronologie: UE 2 Jahre nach Kava-Kava-Medikationsbeginn (relativ lang). Ca. ein Monat nach Absetzen von Kava-Kava Leberwerte wieder normal (Dechallenge positiv).

- Andere mögliche Ursachen: Hypericum-Präparate wurden zwar gegeben, sind aber der Standardliteratur zufolge anscheinend nicht lebertoxisch.

Bewertung: möglich

PU

- Histologie: „Die feingewebliche Untersuchung bestätigte eine immunologisch vermittelte Hypersensitivitätsreaktion, bei der die Ätiologie offen bleibt. Sowohl eine arzneimitteltoxische Genese als auch eine Läsion auf dem Boden von Gewebetoxinen [Anmerkung BfArM: gemeint ist dem histopathologischen Gutachten zufolge sicherlich „Gewe**r**betoxinen“] konnte nicht ausgeschlossen werden“.

- Chronologie: 2 Jahre Latenz für akuten hepatozellulären Schaden zu lang

- Andere mögliche Ursachen: Evtl. autoimmunologisches Geschehen

Bewertung: unclassified

Kommentar

- Die pU missachten die Auffassung zur Pathogenese Kava-Kava-induzierter Leberschäden, die der häufig von ihnen zitierte Prof. Teschke mehrfach publiziert hat, nämlich dass der Metabolismus der Kavapyrone durch oxidativen Stress direkt zur Schädigung verschiedener Leberzellen führen und dass zusätzlich über Neoantigenbildung aus Kava-Kava-Metaboliten und Leberproteinen eine autoimmunologische Reaktion ausgelöst werden kann. Dazu passt der von ihnen zitierte histologische Befund mit einer breiteren Auslegungsmöglichkeit.

- Die pU negieren den zeitlichen Zusammenhang mit Hinweis auf eine kürzere Latenz bei akuten Leberschäden; dabei ist hier durchaus auch ein subakuter oder chronischer Leberschaden in Betracht zu ziehen. Außerdem beachten die pU nicht die ihnen bekannte positive Dechallenge-Reaktion.

- Die pU haben zwar Gewerbetoxine als alternative Ursache in Betracht gezogen, aber die explizite Aussage des Gutachters dazu, dass sich die diskutierten gewerbetoxischen Ursachen der Läsionen im häuslichen Umfeld der Patientin nicht erhärten ließen, wird missachtet.

- Die BfArM-Bewertung „möglich“ ist in ihrer Berücksichtigung der langen Latenz zwischen Medikationsbeginn und Auftreten der Lebersymptome sehr vorsichtig. Es ist unverständlich, warum die pU sich nicht einmal dieser Bewertung anschließen mochten. Bezüglich ihrer inakzeptablen Bewertung „unclassified“ gilt auch hier das im letzten Absatz unter Fall 1 Gesagte.

Auch in diesem Fall spricht der pU, der den Fall ursprünglich gemeldet hatte, im Gegensatz zu den sonstigen pU von einer möglichen Verursachung des UE durch das Kava-Kava-Produkt.

3. BfArM 94901308:

BfArM

50-jährige Patientin. Nach Einnahme von Laitan® 100 (3 x 1 Kapsel) (Challenge) Entwicklung einer akuten toxischen Hepatitis. Keine Alkoholanamnese.

- Histologie: medikamentöse Hepatitis

- Chronologie: toxische Hepatitis ca. 7 Wochen nach Beginn der Kava-Kava-Medikation, Dechallenge positiv

- Andere mögliche Ursachen: Kein Anhalt aus Anamnese oder Komedikation. Atenolol und Terfenadin waren seit vielen Jahren gut toleriert worden, Atenolol wurde nach vorübergehendem

Absetzen erneut eingesetzt und gut toleriert. Für das ebenfalls verabfolgte Furosemid ist Hepatotoxizität nicht belegt. Keine Alkoholanamnese.

Bewertung: wahrscheinlich für Kava-Kava; Terfenadin könnte beigetragen haben

PU

- Histologie: „Der histologische Befund ist vereinbar mit einer medikamententoxischen Hepatitis mit Verdacht auf Autoimmunhepatitis."

- Chronologie: „Völlig untypisch für medikamenteninduzierte Leberschäden ist der zweigipfelige Verlauf der Leberwerte"

- Andere mögliche Ursachen: „Die Patientin nahm zusätzlich zu Laitan® parallel drei Medikamente mit bekannter potenzieller Lebertoxizität ein...", „...die HLA-Typisierung (spricht) für eine autoimmune Komponente.." und „Vor Beginn des Ereignisses hatte die Patientin mehrere virale Infektionen mit möglicher oder obligater Leberbeteiligung durchlaufen...".

Bewertung: unclassified

Kommentar

- Die pU ignorieren den histologischen Befund, der sehr gut mit einem Kava-Kava-Effekt vereinbar ist. Originaltext der Pathologie: „Das histologische Bild spricht in erster Linie für einen Medikamentenschaden vom hepatitischen Typ".

- Die pU missachten den Aspekt der Chronologie für Kava-Kava einerseits (seit 7 Wochen vor dem UE eingesetzt: Challenge) und für die Komedikation Terfenadin und Atenolol andererseits (seit Jahren gut vertragen und auch bei erneutem Ansetzen von Atenolol fielen die Leberwerte sogar weiter ab). Dass die Transaminasen nach anfänglichem Abfall wieder anstiegen, trifft zwar zu und wirft Fragen nach der Ätiologie auf. Es ist aber festzustellen, dass der erneute Anstieg wesentlich geringer war als der erste, dass es auch keinen konkreten Anhalt für eine andere Ursache des erneuten Anstieges gibt und dass ein solcher auch nicht von den pU benannt wurde.

- Die pU messen nicht auszuschließenden Alternativursachen eine unangemessene Bedeutung bei: Dass es einzelne Literatur- und Fachinformationsstellen gibt, in denen von Leberfunktionsstörungen unter Furosemid berichtet wird, ändert nichts daran, dass es bisher keine Evidenz dafür gibt, dass diesem Arzneistoff eine relevante Hepatotoxizität zukommt. Dass bei der HLA-Typisierung der Patientin B8- und DR4-Antigene gefunden wurden, spricht nicht für eine Autoimmunhepatitis, weil diese HLA-Typen nicht typischerweise mit Hepatitiden assoziiert sind. Und dass die Patientin frühere Virusinfektionen durchgemacht hat, ändert auch nichts daran, dass sie vor der Kava-Kava-Medikation seitens der Leber klinisch so unauffällig war, dass von daher ein akutes Leberereignis nicht erwartet werden konnte. Außerdem war die Hepatitis-Serologie - abgesehen von Markern für eine früher durchgemachte bekanntermaßen harmlose Hepatitis A – unauffällig, und die für eine Herpes-simplex-Hepatitis typische Leukozytopenie lag nicht vor.

Die Bewertung des BfArM, in der ein möglicher Beitrag des (zuletzt relativ hoch dosierten) Terfenadins zur Kava-Kava-induzierten hepatotoxischen Reaktion zugestanden, also von einer möglicherweise synergistischen Hepatotoxizität von Kava-Kava und Terfenadin ausgegangen wird, ist zurückhaltend.

Bezüglich der inakzeptablen Bewertung „unclassified" der pU gilt auch hier das in den jeweils letzten Absätzen zu den Fällen 1 und 2 Gesagte.

Der meldende pU hatte es immerhin für richtig gehalten, das Kava-Kava-Produkt neben der Komedikation ebenfalls als Ursache in Betracht zu ziehen.

4. BfArM 98004297:

BfArM

81-jährige Patientin. 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.

- Histologie: Akute Leberdystrophie mit massiven Leberzellnekrosen auf dem Boden einer toxischen Hepatopathie

- Chronologie: schwere Lebersymptomatik neun Monate nach Beginn der Kava-Kava-Medikation. Dechallenge nicht möglich, da Patientin verstarb.

- Andere mögliche Ursachen: Komedikation (Hydrochlorothiazid, Crataegus-Tropfen) verursacht keine akute Leberdystrophie; Alkoholabusus wird im Arztbrief verneint, und die Histologie entspricht auch nicht einem Alkoholschaden.

Bewertung: möglich bis wahrscheinlich

PU

- Histologie, Chronologie: Kein Kommentar

- Andere mögliche Ursachen: pU weisen nur darauf hin, dass in früheren Line Listings noch auf Alkoholkonsum hingewiesen wurde, und bezweifeln anhand der Umstände, dass die Patientin sich wirklich, wie vom BfArM erwähnt, in der sog. SCOPE-Studie (Patientin im Placebo-Arm) befunden hat und dass dementsprechend ein vorbestehender Leberschaden wahrscheinlich ausgeschlossen wurde.

Bewertung: unwahrscheinlich

Kommentar

Durch die explizite Arztbrief-Aussage, dass kein Alkoholabusus bestand, gibt es positive Evidenz für das Nicht-Vorhandensein einer möglichen alternativen Ursache. Es ist unverständlich, dass die pU dieses nicht würdigen und sich auch nicht von der Beurteilung der behandelnden Ärzte „… die Nebenwirkungen der übrigen Medikamente waren nicht mit dem Krankheitsbild zu vereinbaren ..“ beeindrucken lassen. Die von den pU diskutierte Frage, ob die Patientin an der SCOPE-Studie teilgenommen hat oder nicht, ist kaum relevant, da dieses ja nicht mit einer Exposition oder Nicht-Exposition gegenüber einer alternativen hepatotoxischen Substanz einher gegangen wäre. Insgesamt haben die pU den BfArM-Kausalitätskriterien Histologie und Chronologie nichts entgegengesetzt und auch keinerlei positive Evidenz für mögliche Alternativursachen angeführt. So erscheint die ihrer Stellungnahme unvermittelt angefügte Kausalitätsbewertung „unwahrscheinlich“ als unbegründet.

Der meldende pU hatte immerhin einen Kausalzusammenhang zwischen der Kava-Kava-Medikation und den UE „nicht ausschließen“ mögen.

5. BfArM 99006005:

BfArM

33-jährige Patientin. Stationäre Aufnahme unter dem Bild einer akuten Hepatitis 4 Monate nach Einnahme 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. Auf Grund von nachgewiesenen Antikörpern ist von einem ersten Schub einer Autoimmunhepatitis auszugehen. Unter hochdosierter Kortikoidmedikation Normalisierung der Leberparameter.

- Histologie: ausgedehnte toxische, nekrotisierende Hepatitis

- Chronologie: Auftreten 4 Monate nach Kava-Kava-Medikationsbeginn. Dechallenge positiv unter Kortikoidmedikation.

- Andere mögliche Ursachen: Cisaprid-Medikation mit ähnlicher Chronologie. Wegen nachgewiesener Antikörper ist u. U. von einer durch Kava-Kava (evtl. zusammen mit Cisaprid) getriggerten Autoimmunhepatitis auszugehen.

Bewertung: wahrscheinlich, evtl. zusammen mit Cisaprid

PU

Diese bezweifeln mit der Feststellung „Die Leberparameter normalisierten sich unter hochdosierter Kortikoidmedikation“ eine Kausalverknüpfung zwischen der Kava-Kava-Medikation und der Leberschädigung.

Bewertung: unwahrscheinlich

Kommentar

Das Anzweifeln eines Kausalzusammenhanges zwischen der Kava-Kava-Medikation und der Leberreaktion durch die pU mit dem Argument, die Leberwerte hätten sich unter Kortikoidmedikation normalisiert, ist unverständlich. Schließlich wurde mit Beginn der Kortikoidtherapie Kava-Kava abgesetzt, bevor dann Besserung eintrat (Dechallenge). Außerdem bessern sich Parameter einer akuten Hepatitis oft unter Kortikoidtherapie, insbesondere, wenn die Ursache ein immun-allergisches Geschehen ist. Ein solches wird als einer der pathogenetischen Mechanismen der Verursachung von Leberschäden durch Kava-Kava angenommen (Modell von Prof. Teschke zur Pathogenese Kava-Kava-induzierter Leberschäden: toxisch-metabolisch und/oder allergisch-immunologisch; s. auch oben Fall 2).

Der meldende pU hatte die Kausalverknüpfung als „möglich“ eingestuft.

6. BfArM 99006200:

BfArM

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.

- Labor: Erhöhte Transaminasenaktivität
- Chronologie: Auftreten 3 Monate nach Kava-Kava-Medikationsbeginn, Dechallenge positiv
- Andere mögliche Ursachen: Hypericum-Präparate. Diese sind aber nicht hepatotoxisch.

Bewertung: wahrscheinlich

PU

Hier gibt es nur die Aussage, dass Hypericum Isoenzyme induzieren könne und „die Entstehung der toxischen Lebererkrankung begünstigt oder verursacht haben könnte“. Dann kommt ohne weitere Begründung die Feststellung, die BfArM-Bewertung „wahrscheinlich“ sei „wissenschaftlich nicht belegt“.

Kommentar

Die pU ignorieren die Chronologie und die Tatsache, dass keine hepatotoxische Alternative in Frage kommt. Hypericum wirkt anerkanntermaßen nicht Leber-schädigend. Und auch mit der von den pU behaupteten Isoenzym-Induktion durch Hypericum (wenn sie denn stattgefunden haben sollte) wäre kein eigenes Hepatotoxizitätspotenzial verbunden. Bliebe auch die Frage, warum die pU dann, wenn die Kombination wirklich das von ihnen behauptete Risiko darstellte, in den Produktinformationen zu ihren Kava-Kava-Produkten nicht vor der Komedikation Kava-Kava/Hypericum gewarnt haben.

Der pU, der den Fall ursprünglich gemeldet hatte, hatte die Histologie und die Chronologie gewürdigt und war zu der wissenschaftlich validerten Bewertung „wahrscheinlich“ gekommen.

7. BfArM 00005994:

BfArM

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. Laut initial durchgeführter Leberbiopsie Nachweis von Leberzellnekrosen in einem Ausmaß von ca. 45% des Organs. Auf Grund weiterer klinischer Verschlechterung Dringlichkeitsmeldung zur Lebertransplantation. Nach Eintreten eines hepatischen Komas orthotope Lebertransplantation. Im postoperativen Verlauf deutliche Besserung des Allgemeinzustandes ohne wesentliche Komplikationen.

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

- Histologie: Leberzellnekrosen mit nur noch 15% erhaltenem Parenchym

- Chronologie: Auftreten sieben Monate nach Beginn der Kava-Kava-Medikation, danach Transplantation

- Andere mögliche Ursachen: Komedikation von Metformin, Glimepirid und eines Estrogen/Gestagen-Präparates (Klimonorm).

Bewertung: wahrscheinlich i. S. eines Synergismus mit der Komedikation

PU

Histologie, Chronologie: Kein Kommentar. Als mögliche alternative Ursache werden nur „Effekte hoher Estrogen-Dosen auf die Leber“ angesprochen.

Bewertung: Die Annahme eines begründeten Verdachtes ist...nicht zu rechtfertigen

Kommentar

Die mit 1 x 1 Drg. Klimonorm verabfolgte Estrogen-Dosis war nicht „hoch“. Eine besondere Estrogen-Empfindlichkeit der Patientin erscheint unwahrscheinlich, da ein kombiniertes orales Kontrazeptivum zuvor über lange Zeit gut toleriert worden war. Für Glimepirid sind Hepatitiden bisher nur in Einzelfällen beschrieben worden, und Metformin wurde praktisch überhaupt noch nicht mit Lebertoxizität in Zusammenhang gebracht. Von den behandelnden und meldenden Ärzten aus dem Transplantationszentrum Rostock, das diesen Fall veröffentlicht hat [27], wurde Kava-Kava 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.“*

Die BfArM-Bewertung einer gemeinschaftlichen Verursachung durch Kava-Kava zusammen mit anderen Arzneimitteln ist in Bezug auf Kava-Kava äußerst zurückhaltend. Die Klassifizierung „kein begründeter Verdacht“ durch die pU ist angesichts der passenden Histologie und Chronologie sowie des Fehlens evidenter Alternativ-Ursachen unverständlich und beschreibt im Übrigen keine im Bereich der UE-Kausalitätsbewertung etablierte Klasse (der Begriff wird im AMG §5 bei der Beschreibung eines möglicherweise ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnisses für ein Arzneimittel insgesamt verwendet).

Der berichtende pU hat zum Kausalnexus in Bezug auf Kava-Kava geschrieben: „Histological evidence of connection liver damage and Kava-intake by exclusion of other reasons“.

8. BfArM 00008627:

BfArM

22-jährige Patientin. Nach Medikation mit Antares® 120 mg, 2 x 1 Tbl. akutes Leberversagen, das eine Transplantation notwendig machte. Diese war primär erfolgreich; es trat aber eine Virushepatitis auf. Die Patientin verstarb.

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

- Histologie: Massive subakute Lebernekrose mit weitgehender Destruktion des Parenchyms

- Chronologie: Symptome der Leberschädigung ca. vier Monate nach Beginn der Kava-Kava Medikation. Danach Lebertransplantation, Virushepatitis, Tod.

- Andere mögliche Ursachen für das Leberversagen: Solche sind praktisch nicht auszumachen, da das Migränemittel Rizatriptan kein bekanntes hepatotoxisches Potenzial besitzt und nur bei Bedarf gegeben wurde, ein orales Kontrazeptivum vorher gut vertragen wurde und die Hepatitisviren-Serologie vor der Transplantation negativ war.

Bewertung: wahrscheinlich

PU

- Histologie, Chronologie: Keine Argumente zur Kausalität.

- Andere mögliche Ursachen: Es wird das gleichzeitig angewandte orale Kontrazeptivum angeschuldigt, die Anwendung eines vom Klinikarzt benannten „nicht-steroidalen Antirheumatikums“ als „gesichert“ und hepatotoxisch angegeben, auf Grund der evtl. früher schon medikamentös behandelten Migräne angenommen, dass die Patientin „hepatisch besonders gefährdet“ gewesen sei, wegen ihres Berufes gemutmaßt, dass eine „nicht ärztlich verordnete Einnahme weiterer Medikamente nicht auszuschließen“ gewesen sei und eine vorbestehende Leberschädigung aus einer früheren „Entgleisung der Leberwerte“ abgeleitet.

- Der pU, der den Fall ursprünglich gemeldet hatte, hatte außerdem auf die mit 240 mg deutlich überhöhte Dosierung hingewiesen.

Bewertung: Die Kausalitätseinstufung des BfArM mit „möglich bis wahrscheinlich“ sei „wissenschaftlich nicht nachvollziehbar“.

Kommentar

Die von den pU angenommenen Alternativursachen sind sämtlich nicht überzeugend:

a) Die lebertoxische Reaktion trat vier Monate nach Beginn der Kava-Kava-Medikation auf, dagegen hatte die Patientin vor und zunächst nach der Kava-Kava-Anwendung ein kombiniertes orales Kontrazeptivum Jahre lang offensichtlich gut vertragen. Hier missachten die pU erneut den sehr wichtigen Gesichtspunkt der Chronologie.

b) Die Anwendung nicht-steroidaler Antirheumatika wurde weder im Initialbericht an das BfArM noch in Folgeberichten zu dem Fall erwähnt; die Unklarheit bzw. Unzuverlässigkeit der Aussage äußert sich schon darin, dass das Präparat, die Dosierung und die Medikationszeit offenbar nicht mitgeteilt werden konnten.

c) Migräne ist keine Lebererkrankung. Migränepatienten können von Seiten der Leber allenfalls anhand einer bestimmten Medikation in einem definierten Zeitraum als gefährdet angesehen werden. Dafür, dass nicht alle Migränemittel ein substanzielles hepatotoxisches Potenzial besitzen, ist gerade das im hier diskutierten Fall nach Bedarf angewendete Rizatriptan ein gutes Beispiel.

d) Dass die Patientin auf Grund ihres beruflich bedingten Zuganges zu verschiedenen, u. U. auch hepatotoxischen Arzneimitteln diese Möglichkeit auch selbstgefährdend genutzt haben und dann trotz ihrer wiederum vermutlich überdurchschnittlichen medizinischen Vorbildung die Medikamente bei der sehr ernsten klinischen Anamneseerhebung nicht angegeben haben sollte, ist eine ungerechtfertigt die Patientin abwertende Unterstellung durch die pU. Im Übrigen wird diese Unterstellung, soweit sie überhaupt entkräftet werden kann, durch die negativen Befunde der Untersuchung auf Medikamentenabusus (incl. Paracetamol) widerlegt.

e) Schließlich kann natürlich eine einmal gemessene geringfügig erhöhte γGT von 32 U/l bei gleichzeitiger GPT von 7 U/l (oberer Normbereich ca. 22 U/l) im Jahr 1997 nicht im Ernst als „Entgleisung der Leberwerte“ bezeichnet werden.

f) Der Hinweis des meldenden pU auf die überhöhte Dosis war richtig, sprach aber nicht gegen eine Kausalverknüpfung zwischen der Kava-Kava-Medikation und der Leberschädigung, sondern dafür, dass höhere Dosen von Kava-Kava eine höhere Hepatotoxizität aufweisen.

Die Missachtung der Chronologie (Punkt a) ist geradezu typisch für die Art der Kausalitätsbewertung durch die pU. Punkte b) bis e) unterstreichen erneut die durchgehende Unangemessenheit der Argumentation, die darauf zielt, Alternativursachen, für die nur eine minimale Wahrscheinlichkeit spricht oder die sogar insgesamt nur spekuliert sind, so weit hervor zu heben, bis sie scheinbar reale Gestalt annehmen und in den Waagschalen der Alternativursachen ein scheinbar erdrückendes Übergewicht gegenüber den konkret vorliegenden, die Kava-Kava-Präparate belastenden Evidenzen bekommen.

Wir meinen, dass angesichts der Ergänzungsberichte zum vorliegenden Fall, die das Gesamtbild recht gut erweitern und die Annahme bestärken, dass – gemessen an den o. g. Kriterien des WHO- und des Naranjo-Schemas - für Alternativursachen gegenüber dem Kava-Kava-Präparat tatsächlich so gut wie keine positive Evidenz besteht, die Kausalitätsbewertung „wahrscheinlich" angemessen ist.

Im Klinikbericht wird die Verursachung durch das Kava-Kava-Präparat als „am wahrscheinlichsten" bezeichnet; der meldende pU hatte sie als „möglich" bewertet.

9. und 10. BfArM 01003950/51:

BfArM

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

Hinweise auf eine HCV-, CMV- oder EBV-Infektion fehlen, Antikörpertests gegen ANA und dsDNA waren negativ.

- Histologie: In zwei Episoden bei je einer Biopsie Verdacht auf medikamentös-toxische Hepatitis

- Chronologie: 1993 im Anschluss an Kava-Kava-Medikation asymptomatischer Transaminasenanstieg (Challenge) mit vollständiger Normalisierung nach Absetzen (Dechallenge), 2001 erneuter Anstieg nach erneuter Kava-Kava-Gabe (Rechallenge) und wiederum Abfallen nach Beendigung dieser Therapie (zweites mal Dechallenge; hier wurden Glucocorticoide verabfolgt).

- Andere mögliche Ursachen: die Virushepatitis-Serologie war negativ; für die aufgeführten komedizierten Erkältungsmittel ist ein nennenswertes hepatotoxisches Potenzial nicht bekannt; die anderen Arzneimittel, bei denen u. U. an Hepatotoxizität zu denken ist, wie Losartan/HCT, L-Thyroxin, Estradiolpflaster, Omeprazol wurden langfristig oder sporadisch gegeben, und hier traten – anders als bei den Kava-Kava-Produkten - keine Challenge-, Dechallenge- oder Rechallenge-Phänomene auf.

Bewertung: wahrscheinlich bis sicher

PU

- Chronologie: Hier werden anhand von angeblichen Inkonsistenzen zwischen Angaben in früheren Line Listings des BfArM, der Erhältlichkeit verschiedener Präparate zu bestimmten Zeiten auf dem Markt und dem Fehlen einer UAW-Meldung an den pharmazeutischen Unternehmer im Jahr 1993 Zweifel daran ausgedrückt, dass die erste UAW überhaupt aufgetreten ist.

- Andere mögliche Ursachen: Hierfür werden eine Re-Exposition gegenüber Omeprazol angenommen, eine Verstärkung der hepatotoxischen Wirkung dieses Arzneimittels durch die Antihypertonika für „denkbar" erklärt und auf dieser Grundlage die Verursachung des Leberschadens durch die Begleitmedikation als „höchst wahrscheinlich" bezeichnet. Zusätzlich werden „mögliche Leberwertveränderungen" unter der Hormonbehandlung angeführt.

Bewertung: unwahrscheinlich

Kommentar

Die von den pU angeführten vermeintlichen Inkonsistenzen sind irrelevant. Das BfArM hat im Stufenplanverfahren nicht mit Line Listings argumentiert, und solche hatten im vorliegenden Verfahren nie irgendeine Verbindlichkeit. Ebenso wenig hat das BfArM sich auf bestimmte betroffene Produkte festgelegt. Autorität hat lediglich der Brief der Patientin, dem zufolge sie 1993 bzw. 2001 „Kava-Präparate (Kavain von der Firma Harras Pharma, München und Kava von der Firma Ratiopharm) eingenommen hatte." Es gibt u. E. keinen vernünftigen Zweifel daran, dass dieses so war. Bei Einbeziehung von Kavain in die Gruppe der Kava-Kava-Präparate muss hier von einer Re-Exposition ausgegangen werden. Das Fehlen eines Berichtes über die 1993er Leberepisode an den pharmazeutischen Unternehmer rechtfertigt keine Zweifel daran, dass sie überhaupt stattgefunden hat, da bekanntlich nur ein kleiner Teil der aufgetretenen UAW gemeldet wird. Das BfArM hat aufgrund der Tatsache, dass die Dosierungen der Kava-Kava-Produkte nicht bekannt sind, trotz der positiven Rechallenge die etwas vorsichtigere Kausalitätsbewertung „wahrscheinlich bis sicher" vergeben.

Die pU-Argumente zu möglichen alternativen Ursachen widersprechen den elementaren Grundlagen der Kausalitätsbewertung:

Faktum ist, dass sowohl Omeprazol als auch die Antihypertensiva und das Estrogen-Präparat nach Absetzen der Kava-Kava-Medikation weiter gegeben worden und dabei die Transaminasen weiter zurückgegangen sind. Aber auch die von den pU vorgetragenen Gedanken, wie es hätte sein können, sind abwegig: Omeprazol wird in der hier vorliegenden Indikation „gastrooesophageale Refluxkrankheit" sehr oft, wenn nicht sogar meistens ohne Unterbrechung eingesetzt, so dass die Annahme einer überhaupt erfolgten Re-Exposition Spekulation und die Vermutung eines zeitgleich mit den Kava-Kava-Produkten 1993 und 2001 jeweils vor den beiden Leberepisoden erfolgten An- und Absetzens des Omeprazol-Präparates ausgesprochen gewagt ist.

Ebenso irrational ist die Annahme, dass die Hormonbehandlung und die antihypertensive Therapie gleichzeitig mit den Kava-Produkten 1993 und 2001 an-, ab- und wieder angesetzt worden seien und dabei an Stelle der Kava-Präparate den ersten Anstieg der Transaminasen, ihr Absinken bei Therapieunterbrechung und später den zweiten Transaminasenanstieg verursacht haben. Geradezu grotesk wird vor diesem Hintergrund die letztendliche Kausalitätsbewertung der pU „unwahrscheinlich", die ja meint, es spräche rein gar nichts dafür, dass Kava-Kava die Leberreaktion ausgelöst hat, sondern man müsse die Ursache eben woanders suchen. Und dieses vor dem Hintergrund, dass die pharmazeutischen Unternehmer sich durchaus zu Gute halten, angemessen auf die Möglichkeit von Leberreaktionen in den Fachinformationen der Kava-Kava-haltigen Produkte hinzuweisen und selbst die von den pU zitierte MCA hier (auf der Basis von Line Listings!) die Bewertung „probable" vergeben hat.

Erneut wird deutlich, wie bereit die pU sind, eines der in der Pharmakovigilanz anerkanntermaßen stärksten Argumente für einen Kausalzusammenhang, nämlich eine positive Rechallenge, mit Spekulationen, die jeder positiven Evidenz entbehren, komplett zu negieren.

Der CIOMS-Bericht des ursprünglich den Fall meldenden pU selbst liest sich sachlicher:

- Zur Episode 1993: „On this occasion, the patient had also taken a wide variety of medicines in the preceeding weeks, but none of those substances known to us were associated with hepatotoxic side effects."

- Zur Diagnose: „Kava-induced toxic hepatitis"

- Zur Frage einer alternativen Virus-Hepatitis: „There was no serological evidence of any viral cause."

- Zu weiteren Empfehlungen: „We advised the patient accordingly and recommended that she completely avoid any further intake of products containing kava."

11. BfArM 01006229:

BfArM

31-jähriger Patient. Nach 3-monatiger Einnahme von bis zu 2 x 1 Tbl. Antares® 120 mg schwere nekrotisierende Hepatitis mit hochpathologischen Transaminasen- und Bilirubinwerten um 300 µmol/l. Komedikation: Baldrianwurzelextrakt-Präparat (gelegentlich). Virushepatitis und Autoimmunhepatitis serologisch ausgeschlossen. Leberschädigung durch Störung des Kupfer- bzw. Eisenstoffwechsels nicht nachweisbar. Bei stationärer Aufnahme bereits verminderte Syntheseleistung (Quick-Wert 49 %) mit progredientem Verlauf feststellbar. Nach Lebertransplantation 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.

- Histologie: Schwere nekrotisierende Hepatitis

- Labor: Auf der Basis erhöhter antimitochondrialer Antikörper (AMA) mit Subtypen-Analyse kommt das Labor zu dem Schluss, hier liege ein medikamentös induzierter Subtyp vor.

- Chronologie: Akutes Leberversagen knapp 3 Monate nach Beginn der Kava-Kava-Medikation. Danach Lebertransplantation.

- Andere mögliche Ursachen: Keine erkennbar. Virusserologie negativ, Autoimmunhepatitis ausgeschlossen, als Komedikation nur gelegtl. Baldrian.

Bewertung: wahrscheinlich

PU

Bedauern, dass nur Informationen aus der behandelnden Klinik und zu wenig anamnestische Daten vorlägen. Der pU, der den Fall ursprünglich gemeldet hatte, hatte außerdem auf die mit 240 mg deutlich überhöhte Dosierung hingewiesen.

Bewertung: nicht beurteilbar

Kommentar

Der Schluss der pU, die Kausalität sei in Ermangelung anamnestischer Daten nicht beurteilbar, lässt sich nicht nachvollziehen. Die Dokumentationsqualität ist mindestens durchschnittlich: Tatsächlich finden sich in den Unterlagen Informationen zu Alter, Geschlecht und Maßen des Patienten; zur Kava-Kava-Anwendung nach Präparat, Dosierung und Daten; zur Indikation und sonstigem Status des Patienten; zur Komedikation nach Art und Häufigkeit; zur UE an der Leber mit Histologie, klassischen Laborwerten, Serologie; zum Verlauf der UAW.

Der meldende pU selbst beurteilt, ebenso wie auch die Klinik, in der der Patient behandelt wurde, den Kausalnexus mit „wahrscheinlich“. Sein Hinweis auf die überhöhte Dosierung ist, wie auch im Fall Nr. 8 richtig, sagt aber nichts zum Kausalnexus, sondern zur Gefährlichkeit von Dosierungen, die über 120 mg Kavapyrone pro Tag liegen.

12. BfArM 01006939:

BfArM

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) keine Vorerkrankungen an der Leber und keine Komedikation bekannt. Eine virale Genese und eine Autoimmunerkrankung wurden ausgeschlossen; kein Hinweis auf andere Noxen.

- Histologie: schwere nekrotisierende Hepatitis mit toxischem Schädigungsmuster

- Chronologie: Lebersymptomatik (Sklerenikterus) trat ca. 6 Wochen nach Beginn der Kava-Kava-Medikation auf

- Andere mögliche Ursachen: Keine erkennbar, da keine Komedikation erfolgte und eine Virus- oder Autoimmunhepatitis ausgeschlossen wurden.

Bewertung: wahrscheinlich

PU

Hier wird lediglich festgestellt, neue Erkenntnisse lägen nicht vor, und die Bewertung vorgenommen: „Die leberschädigende Wirkung ist nicht gesichert“

Kommentar

Bei diesem Fall ist wiederum nicht nachvollziehbar, was die pU dazu bewogen hat, die Möglichkeit einer Kausalverknüpfung zwischen der Kava-Kava-Medikation und der hepatotoxischen Reaktion nicht einzugestehen, und es ist auch unklar, was mit der o. g. Bewertungsformulierung gemeint ist. Der Fall ist sicherlich, gemessen am Durchschnitt, hinsichtlich des Patienten, seiner Behandlung, der Frage nach einer anderen Hepatitis-Ursache incl. Komedikation sowie des UE und seines Verlaufes gut dokumentiert und kann und muss bewertet werden. Die Bewertungsformulierung ist ungewöhnlich und wirft die Frage auf, ob und warum die pU hier auf einmal von einer dichotomen Entscheidungssituation „gesichert“ vs. „nicht gesichert“ ausgehen und die Abstufungen „möglich“ und „wahrscheinlich“ außer Acht lassen wollen, oder ob sie eigentlich an die übliche kontinuierliche Skala gedacht haben und lediglich zum Ausdruck bringen wollen, dass sie nicht die Kausalitätsklasse „sicher“ vergeben mögen und letztlich der BfArM-Einstufung „wahrscheinlich“ zustimmen würden.

Der meldende pU selbst hatte sich an die in der Pharmakovigilanz übliche Denkweise und Terminologie bei der Kausalitätsbewertung gehalten und den Kausalnexus mit „wahrscheinlich“ beurteilt.

13. BfArM 01010536:

BfArM

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

Außer gelegentlicher Komedikation eines Artischockenpräparates in den letzten 4 Monaten davor keine Arzneimittel eingenommen. Kein übermäßiger Alkoholkonsum. Ergebnisse der serologischen Untersuchungen negativ. Nach Absetzen des Kava-Kava-Präparates Entlassung mit gebessertem Allgemeinzustand.

- Histologische Untersuchung nicht durchgeführt. Labordiagnose bei erhöhtem Bilirubin und hohen Transaminasen sowie vermindertem Gesamtprotein und Prothrombin: Akute nekrotisierende Hepatitis mit Zeichen des Leberversagens.

- Chronologie: Lebersymptomatik vier Monate nach Beginn der Kava-Kava-Medikation. Besserung nach Absetzen des Kava-Kava-Präparates (Dechallenge).

- Andere mögliche Ursachen: Virusserologie und Abdomensonographie unauffällig, außer gelegentlicher Einnahme eines Artischockenpräparates keine Komedikation, kein Alkoholkonsum.

Bewertung: wahrscheinlich

PU

- Keine Stellungnahme zu den diagnostischen Zeichen des Leberversagens.

- Chronologie: Wie BfArM, allerdings ohne Erwähnung der Dechallenge.

- Andere mögliche Ursachen: Hinweis, dass die Anwendung des Artischockenpräparates auf Grund seiner Indikation auf eine vorbestehende Lebererkrankung hinweise. Meinungsäußerung, das vorliegende Datenmaterial sei nicht ausreichend.

Bewertung: nicht beurteilbar

Kommentar

Der Fall ist mindestens durchschnittlich gut und vollständig dokumentiert: Alter, Geschlecht, Gewicht und einige Informationen zur Lebensführung; Medikation nach Art und Zeitraum; UAW nach den Parametern, Art, Schwere und Dechallenge; alternative Ursachen infektiöser oder medikamentöser Art wurden angesprochen. In solchen Fällen kann immer eine Stellungnahme dazu abgegeben werden, ob – im Rahmen der nun einmal vorliegenden Information – ein Kausalnexus als zumindest möglich erscheint. Wollte man alle Fälle mit einer Dokumentation dieses Umfanges als nicht bewertbar abtun, so würde man unverantwortlich eine sehr große Menge wertvoller Information ungenutzt lassen. Gemessen an den Kriterien des WHO- und des Naranjo-Schemas erlaubt die vorhandene Information zu diesem Fall trotz ihrer Begrenztheit noch ohne weiteres unter den Gesichtspunkten „pharmakologische Plausibilität", „Chronologie" und „alternative Ursachen" die Annahme einer wahrscheinlichen Kausalverknüpfung.

14. BfArM 02000370:

BfArM

46-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). Ausschluss einer Infektion und einer Autoimmunerkrankung. Komedikation: ein Estradiol/Levonorgestrel-Präparat (Klimonorm; langjährige Einnahme) und Cyclandelat (Migräneintervallbehandlung). Nach Absetzen aller Medikamente langsame Besserung des Allgemeinzustandes.

- Histologische Untersuchung nicht durchgeführt. Labor- und klinische Diagnostik: Leberzirrhose im Stadium Child A (entspr. Pugh 5).

- Chronologie: Verschlechterung des Allgemeinzustandes 3 ½ Monate nach Beginn der Kava-Kava-Medikation. Langsame Besserung nach Absetzen aller Medikamente.

- Andere mögliche Ursachen: Eine Virushepatitis oder Autoimmunkrankheit wurden ausgeschlossen. Die als Begleitmedikation eingesetzten Präparate Natil (Cyclandelat zur Migräne-Intervallbehandlung) und Klimonorm (zur Hormonsubstitution im Klimakterium) kommen als alternative Ursachen allein weniger in Betracht, da ersteres bislang nicht als hepatotoxisch gilt und anscheinend schon vorher bei Migräneattacken ohne erkennbare Probleme angewendet wurde und letzteres schon Jahre vor dem Kava-Kava-Präparat eingenommen und offenbar zumindest subjektiv gut vertragen worden war. Nicht auszuschließen ist allenfalls eine synergistische Rolle des Klimonorms.

Bewertung: möglich (i. S. einer alleinigen Verursachung durch Kava-Kava) bis wahrscheinlich (i. S. einer synergistischen Wirkung mit dem Estrogenpräparat).

Gegenstand der Kausalitätsbeurteilung ist hier nicht die Leberzirrhose als solche, sondern nur die akute Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf dem Boden dieser Zirrhose.

PU

Diese gehen auf die Erkrankung selbst und die Chronologie nicht ein, sondern weisen auf die Möglichkeit der Leberschädigung durch eine frühere Quecksilberexposition und durch eine synergistische Wechselwirkung zwischen dem Kava-Kava- und dem Estrogen-haltigen Arzneimittel hin. Der pU, der den Fall ursprünglich gemeldet hatte, hatte außerdem angemerkt, dass die Dosis mit 240 mg deutlich überhöht gewesen sei.

Bewertung: wahrscheinlich i. S. einer Interaktion zwischen Kava-Kava- und dem Hormonpräparat

Kommentar

Die Beurteilung der Wahrscheinlichkeit einer Interaktion ist nicht die hier eigentlich erwartete direkte Stellungnahme zur Kausalverknüpfung zwischen Kava-Kava-Medikation und UE. Vorbehaltlich dieser Unklarheit in der Bewertung durch die pU sind bezüglich der Annahme einer Kava-Kava-induzierten Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Patientin auf dem Boden einer durch andere Faktoren (Estrogene, Quecksilber, weitere unbekannte Ursachen) verursachten

Leberzirrhose, also eines Synergismus in diesem Sinne, die BfArM- und die pU-Einschätzung u. U. nicht unvereinbar miteinander.

Angesichts der Tatsache, dass ein solcher Synergismus aber wiederum keineswegs sicher ist, muss auch die vom BfArM angesprochene Möglichkeit einer Alleinverursachung (der Befindensverschlechterung) durch das Kava-Kava-Präparat eingeräumt werden. Schließlich passt hierfür der zeitliche Zusammenhang (Challenge) am besten.

Es stellt sich die Frage, warum die pU die Wechselwirkung mit Estrogenen für so selbstverständlich halten, obwohl diese in der Produktinformation zu dem angeschuldigten Kava-Kava-Präparat nicht aufgeführt ist.

Der Hinweis des pU, der den Fall ursprünglich gemeldet hatte, die Dosierung sei mit 240 mg pro Tag überhöht gewesen, ist richtig, weist aber nur auf die Dosisabhängigkeit der Hepatotoxizität in diesem Bereich hin.

15. BfArM 02001414:

BfArM

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-Infektion ausgeschlossen, Zytomegalie IgG grenzwertig nachweisbar, Zytomegalie IgM nicht nachweisbar.

- Histologische Untersuchung nicht durchgeführt. Aber Sklerenikterus und akuter Transaminasenanstieg dokumentiert. Klinikdiagnose: „Verdacht auf medikamenteninduzierte akute Hepatitis“.

- Chronologie: Lebersymptomatik ca. 4 Wochen nach Beginn der Kava-Kava-Medikation. Besserung nach Absetzen (Dechallenge).

- Andere mögliche Ursachen: Virushepatitis serologisch ausgeschlossen; Begleitmedikation nicht vorhanden.

Bewertung: wahrscheinlich, allerdings überhöhte Dosierung.

PU

Auf Klinik und Labor sowie Chronologie wird nicht eingegangen. Dafür wird Prof. Teschkes Äußerung zitiert, man könne auf eine Kava-Kava-induzierte Leberreaktion nur nach Ausschluss anderer möglicher Ursachen schließen. Auch die pU weisen auf die überhöhte Dosierung hin (360 mg /Tag).

Bewertung: Nicht-bestimmungsgemäße Anwendung, da erhebliche Überdosierung

Kommentar

Es trifft zu, dass unerwünschte Effekte, die bei höheren als normalerweise vorgesehenen Dosierungen auftreten, im engeren Sinne keine UAW sind. In diesem Sinne bezieht sich hier die Kausalitätsbewertung auf Effekte, die bei Überdosierung beobachtet worden sind. Die Auffassung der pU und des Herrn Prof. Teschke, man könne von einer Kava-Kava-induzierten Hepatotoxizität nur sprechen, wenn andere Ursachen mit Sicherheit ausgeschlossen worden sind, entspricht jedoch nicht der in der Kausalitätsbewertung sonst üblichen und logischen Denkweise. Sicherlich stehen die verschiedenen möglichen Ursachen reziprok zueinander, d.h. je geringer die Wahrscheinlichkeit für eine Ursache ist, umso größer kann sie für eine andere sein. Aber die Pharmakovigilanz bedarf für relevante Annahmen keiner „Sicherheit“, sondern kann und muss mit Kava-Kava-bedingten UAW bereits rechnen, wenn die Möglichkeit einer alternativen Verursachung nicht nahe bei Null und dadurch die Wahrscheinlichkeit einer Verursachung durch Kava-Kava praktisch bei 100% liegt.

Der meldende pU hatte bei gleichzeitigem Hinweis auf die überhöhte Dosierung den Kausalzusammenhang als „wahrscheinlich“ bewertet.

16. BfArM 02002090:

BfArM

Patientin nicht sicher bekannten Alters (nach den Unterlagen 26 oder 38 Jahre). 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) Normalisierung der Leberenzymwerte. Nach Reexposition mit Sulfasalazin, Diclofenac und Omeprazol im Rahmen der Behandlung des Morbus Bechterew keine pathologischen Veränderungen der Leberwerte.

- Keine histologische Untersuchung. Klinisch Oberbauchbeschwerden und Transaminasenanstieg mit Klinikeinweisung.

- Leberepisode ca. 10 Tage nach Start der Kava-Kava-Medikation. Zurückgehen der Transaminasen nach Absetzen.

- Andere mögliche Ursachen: Medroxyprogesteronacetat; außerdem v. a. Komedikation wg. des gleichzeitig bestehenden M. Bechterew: Sulfasalazin, Diclofenac, Omeprazol, die zusammen mit dem Kava-Kava-Präparat zunächst abgesetzt und später ohne Kava-Kava wieder angesetzt wurden, ohne dass es dabei zu einem erneuten Transaminasenanstieg gekommen wäre (Rechallenge für die Komedikation negativ).

Bewertung: möglich bis wahrscheinlich

PU

Es wird im Wesentlichen darauf abgehoben [8], dass auch Sulfasalazin, Diclofenac und Omeprazol als alternative Ursachen in Frage kämen, da allen diesen Arzneistoffen ebenfalls eine gewisse Hepatotoxizität zukommt. Das BfArM-Argument, eine negative Rechallenge (erneutes Ansetzen, ohne dass die Transaminasen wieder ansteigen) spräche gegen deren „Schuld“ sei nicht richtig. Vielmehr gäbe es Fälle, in denen auch „schuldige“ Arzneimittel im Rechallenge-Fall nicht dieselbe UAW wieder hervorgerufen haben wie beim ersten Mal.

Bewertung: möglich; allerdings gelte das auch für Diclofenac und Omeprazol, evtl. sogar auch für Sulfasalazin

Kommentar

Die Latenz von einer guten Woche zwischen dem Medikationsbeginn von Kava-Kava und dem Auftreten der Leberreaktion mag für einen immun-allergischen Mechanismus zu kurz sein; es kann sich bei diesem Zeitrahmen aber auch um eine metabolisch-toxische Reaktion handeln. Die negative Rechallenge-Reaktion bei Wiedereinführung der Sulfasalazin-, Diclofenac- und Omeprazol-Medikation ist sicherlich nicht beweisend dafür, dass das Kava-Kava-Präparat die alleinige „Schuld“ an der Leberreaktion trug. Das BfArM hat das auch nie behauptet. Dennoch dürfte in der Regel erwartet werden, dass eine einmal durch einen Arzneistoff bewirkte Leberreaktion innerhalb eines kurz- oder mittelfristigen Zeitrahmens reproduzierbar ist und dass der Verdacht bei Stoffen mit negativer Rechallenge geringer ist.

17. BfArM 02002378:

BfArM

61-jährige Patientin. Nach 12-wöchiger Einnahme eines Kava-Kava-haltigen Arzneimittels (120 mg tägl.) fulminantes Leberversagen. Stationäre Aufnahme; in der Klinik Multiorganversagen. Nach zunächst erfolgreicher Lebertransplantation im weiteren Verlauf multiple Komplikationen, die letztlich zum Tod der Patientin führten.

- Histologischer Befund nicht bekannt. Klinisch und labormäßig akutes Leberversagen mit Todesfolge.

- Chronologie: Zeichen der Leberaffektion ca. drei Monate nach Beginn der Kava-Kava-Medikation. Danach Tod im Multiorganversagen.

- Andere mögliche Ursachen: Evtl. Komedikation mit Omeprazol, aber dieses war schon seit drei Jahren gut toleriert worden

Bewertung: wahrscheinlich

PU

Es wird mit einer im Fallbericht des BfArM nicht angegebenen Diuretika-Therapie als einer möglichen alternativen Ursache, mit einer ebenfalls aus anderen als den BfArM-Dokumenten hervor gehenden früheren Hymecromon-Therapie als indikativ für eine vorbestehende Lebererkrankung und mit der Hepatotoxizität von Omeprazol, die sich angeblich jeder Zeit manifestieren könne, argumentiert.

Bewertung: keine eigene Bewertung; lediglich Aussage, die BfArM-Bewertung „wahrscheinlich" sei „nicht haltbar"

Kommentar

Die angebliche Komedikation mit einem kombinierten Diuretikum und die frühere Hymecromon-Medikation gehen nicht aus den Unterlagen hervor, die die pharmazeutischen Unternehmer dem BfArM primär zur Verfügung gestellt hatten. Es wird nunmehr aber offensichtlich, dass beide Medikationen, wenn überhaupt, dann vor dem kritischen Zeitpunkt erfolgten. Dass toxische Reaktionen, wie sie von den pU für Omeprazol angenommen werden, ausnahmsweise auch einmal nach längerer Anwendungszeit auftreten mögen, ändert nichts daran, dass (sofern die Zeit zur Entwicklung des UE ausreichte) die „Schuld"-Wahrscheinlichkeit für Stoffe, die relativ kurz vor dem relevanten UE eingesetzt wurden - im vorliegenden Fall Kava-Kava - größer ist. Die BfArM-Bewertung wird von denjenigen der behandelnden Ärzte unterstützt, die den Kausalzusammenhang zwischen Kava-Kava-Medikation und Leberversagen als „sehr wahrscheinlich" bezeichnet haben.

18. BfArM 02003010:

BfArM

48-jährige Patientin. Keine wesentlichen Vorerkrankungen. Vier Monate lang Einnahme von Kavosporal forte ®, evtl. in überhöhter Dosierung. Dann zunehmende Nahrungsunverträglichkeit, entfärbter Stuhl und dunkler Urin bis zur stationäre Aufnahme nach weiteren ca. 10 Tagen. Initiale Laborparameter: Bilirubinwert von 25 mg/dl, erhöhte Transaminasenwerte (GOT 720, GPT 620), Ammoniakspiegel von 125 mg/dl und Quick-Wert von 33 %. Beginnende Verbrauchskoagulopathie, hepatische Enzephalopathie Stadium I. Serologische Untersuchungen auf Antikörper (HAV, HBV, HCV), CMV-PCR und Zytomegalievirus-Antikörper unauffällig. Die Patientin wurde mit fulminantem Leberversagen zur Transplantation verlegt.

- Keine histologische Leberuntersuchung. Klinisch und labormäßig Zeichen der akuten Leberinsuffizienz.

- Chronologie: Lebersymptomatik ca. vier Monate nach Beginn der Kava-Kava-Medikation. Danach Transplantation.

- Andere mögliche Ursachen: Infektionsserologie unauffällig; von Komedikation ist nicht die Rede.

Bewertung: Auf Basis der – allerdings insbes. bezüglich der Dosierung unsicher erscheinenden – vorhandenen Daten: möglich

PU

Es wird im wesentlichen die Unsicherheit der Datenlage zur Höhe und Dauer der Kava-Kava-Medikation sowie zur zugrunde liegenden Situation der Leber („sklerotischer Umbau"?) betont und vor dem Hintergrund eine Verletzung von Kontraindikationen und Dosierungsempfehlungen, d.h. ein nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch, gemutmaßt.

Kommentar

Wir stimmen den pU zu, dass vieles für einen nicht-bestimmungsgemäßen Gebrauch spricht, so dass dieser Fall wenig zur Evidenz für Hepatotoxizität bei bestimmungsgemäßem Gebrauch des Arzneimittels beiträgt. Dennoch scheint auch er zu unterstreichen, dass zumindest bei überhöhter Dosierung ein besonderes Risiko mit der Anwendung des Kava-Kava-Präparates verbunden ist. Und dieses ist eine nicht belanglose Information.

Die folgenden Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit Leberbeteiligung zu Kava-Kava-haltigen Präparaten sind dem BfArM nach dem Bescheid vom 14.6.2002 gemeldet worden:

19. BfArM 02004364

BfArM

32jährige Patientin. Stationäre Aufnahme wegen zunehmenden Unwohlseins und Anstieg der Leberenzymaktivität. Einnahme von 2 x 1 Kavacur®120 mg über einen Zeitraum von 4 Wochen (Challenge). Komedikation mit Marvelon® (Ethinylestradiol/Desogestrel).

Histologie: toxische Hepatitis

Chronologie: nach Absetzen von Kavacur® Rückbildungstendenz und Normalisierung der Leberenzymaktivität, d. h. Dechallenge positiv.

Andere mögliche Ursachen: Virushepatitis ausgeschlossen.

PU

Assessment: „The causality between the application of Kavacur and the onset of the reported adverse events is suspected due to reasonable time sequence to drug administration the result of the liver biopsy and due to the fact that other causes clearly were excluded."

Bewertung BfArM: wahrscheinlich

20. BfArM 02005178

BfArM

Patientin unbekannten Alters. Stationär behandelt wegen akuten Leberversagens auf dem Boden einer chronischen Leberschädigung. Einnahme von 1 x 1 Kapsel Laitan©/die über 3 Monate (Challenge). Begleiterkrankung: EHEC-Gastroenteritis mit Coombs-negativer hämolytischer Anämie und Thrombozytopenie.

Histologie (Kurzangabe auf CIOMS-Bogen des PU, kein separater Befundbericht): „The histological findings suggest a chronic liver-failure on the ground of an alcoholic hepatopathy with an acute remedy induced exacerbation."

Chronologie: Follow-up-Berichte mit angemessener Dokumentation der Patientendaten und klinischem Verlauf liegen nicht vor.

Andere mögliche Ursachen: alkoholbedingte chronische Leberschädigung

PU

Der PU nimmt keine Bewertung des Kausalzusammenhanges mit der Einnahme des Kava-Kava-haltigen Arzneimittels vor, unter „remarks" findet sich lediglich der oben zitierte Hinweis auf das Histologieergebnis.

Bewertung BfArM: möglich

Der Fall ist nicht gut und unvollständig dokumentiert, daher kann hier nur eine Stellungnahme dazu abgegeben werden, ob im Rahmen der begrenzt vorliegenden Informationen ein Kausalnexus als zumindest möglich erscheint.

Dies ist in der Kausalbewertung des BfArM deswegen zu bejahen, da Gegenstand der Kausalbeurteilung nicht die alkoholbedingte chronische Leberzirrhose als solche ist, sondern die

akute Verschlechterung (hier akutes Leberversagen) auf dem Boden dieser Zirrhose durch eine mögliche Mitbeteiligung durch das drei Monate lang eingenommene Kava-Kava Präparat.

21. BfArM 02007130 (Hepatitis)

37jährige Patientin. Stationär aufgenommen wegen akuter Hepatitis. Kava-Kava-Präparat (Antares®) über 4 Wochen eingenommen mit einer Dosierung von 120 mg/die (Challenge).

Keine Komedikation, keine anderen Grunderkrankungen.

Laborparameter: GOT max. 616 U/l, GPT max. 550 U/l, Bilirubin max. 19,2 mg/l

PU

Keine zusätzlichen Angaben oder Follow-up-Berichte, da Patientin Einverständnis zur Weitergabe bzw. Einsicht in Krankenakte versagte.

Bewertung: keine

Bewertung BfArM: möglich bis wahrscheinlich

Auch wenn weitere Daten zu Verlauf und Ausgang nicht vorliegen, so ist aufgrund der initialen klinischen Daten, der Challenge, des Fehlens anderer möglicher Ursachen (keine Komedikation, keine anderen Erkrankungen) und der initialen Kausalbeurteilung („gesichert") des meldenden Klinikarztes von einem Kausalzusammenhang von „mindestens möglich" bis „wahrscheinlich" auszugehen.

22. BfArM 02011791

BfArM

45jähriger Patient mit deutlichem Leberenzymwertanstieg / Hepatitis. Einnahme von 2 x 1 Kapsel Kava-ratiopharm forte® 120 mg/die über insgesamt 5 Wochen (Challenge). Zusätzlich Borreliose mit Abszess. Rückgang der Enzymwertanstiege nach Absetzen von Kava-ratiopharm®.

Keine histologischen bzw. keine weiteren klinischen (Labor-) Daten verfügbar.

Chronologie: Lebersymptomatik 4 Wochen nach Beginn der Kava-Kava-Medikation. Besserung nach Absetzen des Kava-Kava-Präparates (Dechallenge).

Andere Ursachen: keine Alkoholanamnese, keine Komedikation. Begleitkrankheit Borreliose (hier mit Abzessbildung) kann mit einer Leberschwellung und Ikterus bzw. Subikterus einhergehen.

PU

- Hinweis auf insuffiziente klinische Dokumentation
- Überdosierung des Kava-Präparates mit täglich 240 mg ist ein Risikofaktor
- Hinweis auf Beurteilung des meldenden Arztes „…hepatits is more likely due to the concomitant borreliosis …"

Beurteilung: possible

Beurteilung BfArM: möglich

BfArM und PU stimmen in der Beurteilung des Kausalzusammenhanges als möglich überein, zu berücksichtigen ist aber die Borreliose, die bereits frühzeitig ebenfalls mit Ikterus und Leberschwellung klinisch manifest werden kann.

23. BfArM 02900113

BfArM

43jährige Patientin. Einnahme von täglich 1 x 1 Kapsel Kavosporal forte®. Außerdem Jodetten 200® wegen Knoten-Struma I. Grades. Keine weiteren Arzneimittel, keine wesentlichen Begleiterkrankungen.

Nach 3 Wochen Kavasporal forte® Entwicklung eines Ikterus, in der Folge fulminantes Leberversagen mit Gerinnungsstörung, Coma hepaticum und Hirnödem. Allogene orthotope Lebertransplantation.

Histologie post explantationem ergibt ältere subakute Leberdystrophie mit Ausbildung von Regeneratknoten. Pathohistologische Aufarbeitung ohne Hinweis auf Siderose oder Autoimmungeschehen, insgesamt keine eindeutige Ursache für Leberversagen.

Chronologie: schwere Lebersymptomatik drei Wochen nach Beginn der Kava-Kava-Medikation.

Andere mögliche Ursachen: Komedikation von Jodetten 200® (nur einmalige Gabe 1 Tbl.) verursacht kein akutes Leberversagen.

Hepatitis-Serologie sowie sämtliche bestimmten Antikörper negativ, keine diagnostischen Hinweise auf bestehende Lebererkrankungen oder Porphyrie.

PU

Histologie, Chronologie: Hinweis auf die histologische „ältere subakute Leberdystrophie“ und den Zeitraum von 4 Wochen zwischen Symptomatik und Transplantation bzw. 9 Wochen zwischen Ersteinnahme und Lebertransplantation.

Bewertung: unwahrscheinlich

Bewertung BfArM: möglich bis wahrscheinlich

Es ist ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Kava-Kava-Medikation und erstmaligem Auftreten von Symptomen gegeben, dieser ist mit ca. 5 Wochen zwar kurz, aber entsprechende Zeitintervalle sind auch in anderen Fällen (s. Fall 15) beschrieben. Auch das Nicht-Vorhandensein einer möglichen alternativen Ursache (keine anderen lebertoxischen Arzneimittel, negative Serologie, leere Patientenanamnese) spricht eindeutig für eine positive Bewertung des Kausalzusammenhanges in diesem Fall.

Die histologische Aufarbeitung des Lebergewebes post-explantationem erbrachte zwar keine eindeutige Ursache für das Leberversagen, schließt aber eine medikamentös-toxische Ursache nicht aus. Der im Befundbericht benannte und vom PU zur Entlastung herangezogene Begriff „ältere subakute Leberdystrophie“ ist in sich nicht plausibel, da sich die Termini „ältere“ und „subakute“ gegenseitig ausschließen, erst recht, da die „Leberdystrophie“ als Synonym für eine akute Lebernekrose steht.

24. BfArM 04015588

BfArM

45jähriger Patient, stationär behandelt wegen dekompensierter Leberzirrhose mit Aszites. Mehrjährige Einnahme von 120 mg Kavapyron/die, zuletzt 8 Monate lang 180 mg/die (Challenge). Alkoholabusus. Laut Klinikunterlagen wird der Patient aufgrund des Alters und der nicht eindeutig auf Alkoholabusus zu beziehenden Ätiologie zur Lebertransplantation vorgestellt. Keine Histologie. Chronologie: lange Therapiedauer (> 6 Jahre), überhöhte Dosierung in den letzten 8 Monaten. Andere Ursachen: Alkoholabusus, keine Begleitmedikamente

PU

- „Es bleibt offen, ob … primär der Alkoholabusus oder der nicht bestimmungsgemäße Gebrauch des Arzneimittels für die Leberzirrhose verantwortlich zu machen ist“ …

- „Risikofaktoren sind … zutreffend lange Therapiedauer, überhöhte Dosierungen, Alkoholabusus. Sehr wahrscheinlich ist daher, dass es sich … um eine durch Alkohol geschädigte Leber handelt, nicht ausgeschlossen werden kann aber auch, dass durch die langfristige und nicht zuletzt überdosierte Einnahme von Kava-Kava-Extrakt die Leber weiter geschädigt wurde.“

Bewertung: möglich

Bewertung BfArM: möglich

Übereinstimmende Kausalitätsbewertung von PU und BfArM.

Neben den oben diskutierten UAW-Berichten liegen 24 weitere Meldungen zu Leberstörungen vor, davon zwei unter Kava-Kava-haltigen Kombinations-Arzneimitteln. Diese wurden vom BfArM in der Mehrzahl (in 14 Fällen) bzgl. der Kausalverknüpfung als "möglich" bewertet, zwei mit "unwahrscheinlich", sieben Berichte waren auf Grund der vorhandenen Daten "nicht beurteilbar", in einem Fall konnte keine Kausalität zwischen der Einnahme des Kava-Kava-haltigen Arzneimittels und der UAW festgestellt werden.

1.1.2 Spontan berichtete UAW an anderen Organsystemen

Dem BfArM sind außer den UAW, die das Leber-Galle-System betreffen, Verdachtsfälle von UAW Kava-Kava-haltiger Arzneimittel 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 auch 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, der diesen Literaturfall angezeigt hatte, hatte den Kausalzusammenhang in diesem Fall als wahrscheinlich bewertet und ebenfalls von einer positiven Reexposition gesprochen. Er ging von einem weitgehend gesicherten Verdachtsfall aus, bei dem ein Kausalzusammenhang mit der Einnahme eines Kava-Kava-haltigen Arzneimittels bei monographiekonformer Dosierung vorlag, allerdings in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Das BfArM schließt sich der Beurteilung an und sieht die Kausalverknüpfung als „wahrscheinlich“ bis „sicher“ an, zumindest im Sinne eines synergistischen Effektes zusammen mit dem Ovulationshemmer. Diese Bewertung des Kausalzusammenhanges kommt hier der Beurteilung durch Prof. Teschke „very likely“ (sehr wahrscheinlich) in seiner von den pU eingereichten Arbeit [45] sehr nahe.

Einige pU verwenden demgegenüber mit der Formulierung „wahrscheinlicher Zusammenhang kann nicht ausgeschlossen werden“ eine Kausalitätskategorie, deren Bedeutung vollkommen unklar und die in der Pharmakovigilanz sicherlich einmalig ist.

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, zuletzt in Dosierungen von 300 – 400

mg) 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, der diesen Literaturfall ursprünglich dem BfArM gemeldet hatte, hatte den Kausalzusammenhang mit Kava-Kava als "möglich" charakterisiert.

Das BfArM schätzt die Kausalverknüpfung angesichts der Chronologie und des Fehlens von Alternativursachen (auch Piretanid gilt bislang nicht als lebertoxisch) aber als wahrscheinlich ein. Es war damit der Bewertung des Prof. Teschke sehr nah gekommen, der dazu [46] schreibt: „Fazit: Kausalzusammenhang ist (sehr) wahrscheinlich bei Überdosierung und langer Therapie mit Kava“.

Die pU meinen, das BfArM sehe die Ursache der Leberreaktion in Ereignissen, die erst nach der Krankenhausaufnahme stattfanden, und qualifizieren auf dieser Grundlage die BfArM-Einschätzung als „wissenschaftlich nicht haltbar“ ab.

Für diese Unterstellung eines solchen Irrtums auf Seiten des BfArM gibt es nicht die geringste Begründung, und die pU versuchen auch gar nicht, sie zu liefern.

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

Insgesamt übersehen wir z. Zt. 48 Fälle lebertoxischer Reaktionen, die in Deutschland aufgetreten sind. Sechsundzwanzig davon waren genügend gut dokumentiert, so dass eine fundierte Kausalitätsbewertung vorgenommen werden konnte; von diesen waren 24 spontan gemeldet worden, zwei stammen aus der Literatur.

Unter den 26 Fällen war die hepatotoxische Reaktion in sieben Fällen so schwer, dass eine Lebertransplantation erforderlich wurde. Zwei dieser Patienten verstarben trotzdem (Fälle 8 und 17). Außerdem verstarb eine weitere Patientin, bei der keine Lebertransplantation durchgeführt worden war (Fall 4).

In zwei Fällen (Fall 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 unter Berücksichtigung der nicht ganz vollständigen Informationen über Art der Kava-Kava-Präparate und Dosierung als wahrscheinlich bis 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 dreizehn 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. In weiteren fünf spontan gemeldeten Fällen kommen wir auf eine Kausalitätsbewertung „möglich bis wahrscheinlich“, fünf mal auf „möglich“.

Der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Beginn der Kava-Kava-Medikation und dem Auftreten von Zeichen einer hepatotoxischen Reaktion zeigte eine charakteristische Verteilung: In den 23 Berichten, in denen der Zeitablauf ausreichend präzise beschrieben wurde, betrug die Latenz 10mal 3-4 Monate, 8mal war sie kürzer, 5mal länger.

Die Dosierung der Kava-Kava-Extrakte bzw. -Substanzen war in 4 der 24 spontan gemeldeten Fälle nicht genau angegeben; acht mal lag sie in dem von der Monographie empfohlenen Bereich von 60-120 mg pro Tag, elf mal darüber und einmal darunter.

Unter der Vermutung, dass in der Mehrzahl der mit Kava-Kava behandelten Patienten die in der Monographie empfohlene standardmäßige 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 sieben der 24 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 (Fälle 16 und 20) bzw. zumindest nicht überhöht (Fälle 6, 21 und 23) oder die Expositionsdauer nur kurz (Fälle 15, 19 und 21).

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.

Bei den 24 hier diskutierten Fällen ist 19 mal bekannt, welches Kava-Kava-Präparat eingesetzt wurde. In fünf Fällen (1-3, 12 und 20) handelte es sich um Laitan®, welches auf der Grundlage von Wurzelextrakten mit Aceton hergestellt wird und dessen Zulassung mittlerweile rechtskräftig widerrufen wurde. Auch wenn nicht sicher ist, dass Risikoerkenntnisse zu Kava-Kava-Präparaten, die auf der Basis von Acetonextrakten hergestellt wurden, auf Arzneimittel mit anderen, insbes. ethanolischen Kava-Kava-Extrakten übertragbar sind, so ist es doch ein Gebot der Vorsicht – zumal auch angesichts der größeren Zahl an hepatotoxischen UAW mit alkoholischen Extrakten – die Evidenz aus den Laitan®-Fällen auch für die auf Basis von Ethanol-Extrakten hergestellten Kava-Kava-Produkte ins Gewicht fallen zu lassen.

In ihrer Zusammenfassung der Bewertung der im Zusammenhang mit Kava-Kava-Medikation berichteten Einzelfälle schwerwiegender Leberreaktionen aus dem Bescheid des BfArM vom 14.6.2002 kommen die pU zu dem Schluss „Ein begründeter Verdacht schädlicher Wirkungen lässt sich bei Zugrundelegung wissenschaftlicher Maßstäbe hieraus nicht ableiten“.

Die pU verwechseln hier bei der Verwendung des Terminus „begründeter Verdacht schädlicher Wirkungen“ offensichtlich die Situation einer Bewertung der Verkehrsfähigkeit eines Arzneimittels mit der einer Kausalitätsbeurteilung bei UAW-Einzelfallberichten. Laut §5 AMG ist die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln nicht mehr gegeben, wenn nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis „der begründete Verdacht besteht, dass sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen.“ Hier kommt es auf die Gesamt-Evidenz für das mit einem Arzneimittel verbundene Risiko an, welches zur Abschätzung seiner Tolerierbarkeit in Relation zum Nutzen des Arzneimittels, der Evidenz dafür und der Verfügbarkeit therapeutischer Alternativen gesetzt wird. Bei der Kausalitätsbeurteilung von UAW-Einzelfällen können die pU, obwohl das in der Pharmakovigilanz unüblich ist, an Stelle der Begriffe „wahrscheinlich“, „möglich“, „unwahrscheinlich“ den Begriff „begründeter Verdacht schädlicher Wirkungen“ natürlich auch benutzen; es scheint aber, als wollten sie mit dessen Verneinung die nicht mehr diskutierbare Maximalposition zum Ausdruck bringen, dass in keinem der berichteten Einzelfälle auch nur der Verdacht begründet sei, dass hier schädliche Wirkungen durch das Kava-

Kava-haltige Arzneimittel verursacht worden sind. Wie wenig dieses wissenschaftlich nachvollziehbar ist, ergibt sich aus den o. g. Diskussionen der einzelnen Kasuistiken und der Tatsache, dass in den meisten Produktinformationen zu Kava-Kava-haltigen Arzneimitteln auf die Möglichkeit leberschädigender Wirkungen hingewiesen wird, die Zulassungsinhaber selbst in den meisten Fällen einen möglichen oder wahrscheinlichen Kausalzusammenhang angenommen haben und der von den pU viel zitierte Prof. Teschke zumindest in einzelnen Fällen eine wahrscheinliche, z. T. sehr wahrscheinliche Kausalverknüpfung einräumt.

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 damaligen 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 der UAW korreliert jedoch zeitlich sehr eng mit der Einnahme des Arzneimittels.

Die Dosierungen der Kava-Kava-haltigen Arzneimittel lagen in vier Fällen über der in Deutschland empfohlenen Höchstdosierung von 120 mg Kavapyrone pro Tag, z. T. beträchtlich. In zwei Fällen lag sie im empfohlenen Bereich von täglich 60 – 120 mg. 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.

Die pU weisen hier nur darauf hin, dass die Schweizerische Behörde Swissmedic (früher IKS) in einem UAW-Fall zu Kava-Kava-Produkten ihre Bewertung geändert habe.

Dazu ist zu sagen, dass Swissmedic in ihrer öffentlichen Mitteilung zum Widerruf der Zulassung aller Kava-Kava-haltigen Arzneimittel vom 20.06.2003 immerhin von sechs (der o. g. 7) schweizerischen Fällen von hepatotoxischen UAW im Zusammenhang mit Kava-Kava-Medikation, darunter vier schwerwiegenden incl. des einen Falles mit notwendig gewordener Lebertransplantation, berichtet hat. Zur Bewertung der deutschen Fälle durch die Swissmedic s. u..

1.4.2 Kanada [41]

Die kanadische Arzneimittelüberwachungsbehörde (Health Canada) überblickte im März 2003 neun Verdachtsfälle von UAW im Zusammenhang mit der Gabe Kava-Kava-haltiger Arzneimittel. Zwei von ihnen bezogen 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 die 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 war das Kava-Kava-haltige Präparat als Ursache für die Lebererkrankung anzusehen.

Die pU argumentieren, die drei in Kanada aufgetretenen UAW-Fälle zu Kava-Kava seien von „sehr zweifelhafter Kausalität“, und einer der Fälle sei dort von den Behörden selbst als „nicht beurteilbar“ eingestuft worden. Kava-Kava-Präparate seien in Kanada weiterhin noch erhältlich.

Dazu ist zu sagen, dass Fälle mit nicht beurteilbarer oder zweifelhaftem Kausalnexus in keiner Weise andere Fälle mit gut beurteilbarer und u. U. enger Kausalverknüpfung devalidieren und dass die kanadische Behörde mittlerweile mitgeteilt hat, dass sie Kava-Kava-haltige Produkte vom Markt genommen hat

1.4.3 USA

Hier gab es im Jahr 2002 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 angewendet. Nach einer Pause von einem Monat hatte sie die Einnahme wieder aufgenommen. Die Autoren fanden keine alternativen Ursachen, die diese Schäden hätten herbeiführen können und schlossen auf Grund des zeitlichen Zusammenhanges und des Fehlens anderer möglicher Ursachen auf eine Auslösung der UAW durch Kava-Kava.

Unter den anderen 14 der FDA gemeldeten UAW-Fällen mit Bezug zum Organsystem Leber/Galle befinden sich einige mit schwerwiegendem, lebensbedrohlichem Verlauf [42], darunter ein zweiter Fall einer Lebertransplantation.

Die pU hatten dem BfArM nach dem Bescheid vom Juni 2002 unterstellt, sowohl die Anzahl der aus den USA bekannt gewordenen Lebertoxizitätsfälle im Zusammenhang mit Kava-Kava-Medikation als auch die Wahrscheinlichkeit einer Kausalverknüpfung übertrieben zu haben:

„Im Stufenplanbescheid...weist das BfArM für die USA auf insgesamt 15 Berichte...sowie auf weitere 14 unerwünschte Arzneimittelwirkungen...hin. Diese Darstellung erweckt den Eindruck von gesicherten kausalen Zusammenhängen mit der Anwendung Kava-Kava-haltiger Mittel.“

Diese Unterstellung ist nicht gerechtfertigt. Das BfArM ist nach Nennung der Gesamtzahl 15 zunächst auf einen speziellen Fall näher eingegangen, so dass der danach verwendete Ausdruck „weitere 14“ keine Zweifel daran gelassen hat, dass die 14 Fälle Teil der insgesamt 15 Fälle sind. Kausalitätsklassen hatte das BfArM im Zusammenhang mit den Fällen aus den USA weder direkt noch indirekt erwähnt.

Immerhin nannten die pU später „20 Fälle, die einen Zusammenhang zwischen einer Kava-Anwendung und Leberreaktionen nahe legen könnten“. Ihre Kausalitätseinschätzung dazu ist unklar. Sie zitieren zwar die Einschätzung des Leberexperten Prof. Waller, dass „wenn überhaupt

ein Zusammenhang besteht – dieser wissenschaftlich nicht begründbar ist“, lassen aber offen, ob sie sich diese Bewertung zu Eigen machen und was sie bedeuten soll.

In einigen direkt von den pU vorgenommenen Kommentaren zur Kausalitätssituation bei diesen USA-Fällen verwenden die pU zwar nicht explizit die Begriffe „unwahrscheinlich“, „nicht bewertbar“ oder den sonst von ihnen verwendeten Terminus „unclassified“, machen aber deutlich, dass sie den Fällen keinerlei Evidenzwert für mögliche Lebertoxizität von Kava-Kava-Produkten beimessen. Die dabei vorgebrachten Argumente sind durchweg nicht akzeptabel, wie im Folgenden gezeigt wird:

a) In fünf Fällen sei auf Grund einer Begleitmedikation mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen UAW an der Leber haben können, das Auftreten der hepatotoxischen Reaktion auch ohne Kava-Kava erklärbar gewesen.

Hier fehlt die bei Medikation mit mehreren Arzneimitteln immer wichtige Berücksichtigung der Chronologie (wann und wie lange wurden die verschiedenen Arzneimittel verabfolgt?). Außerdem ist nach den o.g. etablierten Schemata zur Kausalitätsbeurteilung im Fall einer passenden Chronologie die Vergabe der Kausalitätsklasse „möglich“, u. U. sogar „wahrscheinlich“, auch dann möglich, wenn das UE auch auf andere Ursachen zurückgeführt werden könnte.

b) In einem Fall sei der Kausalzusammenhang „zweifelhaft“, weil die Zusammensetzung der Begleitmedikation nur unvollständig bekannt war.

Hier wurde wieder das Prinzip der Würdigung positiver Evidenz und des Verzichtens auf Spekulieren mit nicht vorhandener Evidenz, d. h. nicht Ausschließbarem, verletzt. Zunächst ist immer auf dem Boden der nun einmal vorhandenen Daten abzuschätzen, welche Kausalitätsklasse danach vergeben werden kann; dabei kann durchaus Offenheit für Änderungen im Fall des Verfügbarwerdens zusätzlicher Daten bestehen (s. o.).

Davon abgesehen ist es nicht sinnvoll und in der Pharmakovigilanz unüblich, bei Kausalitätsbewertungen den Begriff „zweifelhaft“ für Situationen zu vergeben, in denen zu irgendeinem relevanten Gesichtpunkt die Daten nicht vollständig sind.

c) In sieben weiteren Fällen sei die Dokumentation für eine Bewertung zu „rudimentär“. Als Beispiel wird wiederum ein Fall aufgeführt, in dem die „Begleitmedikation nicht vollständig bekannt“ war, sowie ein Fall mit „Verdacht auf die Einnahme verbotener Präparate zum schnellen Muskelaufbau in der Bodybuildingszene“.

Hier wird erneut mit dem Nicht-Vorhandensein bestimmter Informationen und dem „Verdacht“ auf evtl. vorliegende Alternativursachen, für die keine positive Evidenz vorliegt, argumentiert. Wie unakzeptabel ein solcher Ansatz ist, wurde oben bereits erläutert.

Es sei noch angemerkt, dass die britische frühere MCA (jetzt MHRA), deren Bewertungen den pU und Herrn Prof. Teschke offensichtlich zugänglich sind und als Argumentationshilfe dienen, im Juli 2002 von 13 Fällen aus den USA berichtet und davon die Kausalität sechs mal als „probable“, fünf mal als „possible“ und zwei mal als „unlikely“ eingestuft hat.

Ferner ist eine Publikation [47] zu erwähnen, in der über zwei Fälle berichtet wird, in denen offenbar auf Grund der Einnahme eines Kava-Kava-haltigen Nahrungsergänzungsmittels eine fulminante Leberdystrophie aufgetreten und eine Transplantation notwendig geworden war.

1.4.4 Großbritannien

Die pU meinen zu Unrecht, das BfArM habe die Feststellung eines „negativen Nutzen/Risiko-Verhältnisses für Kava“ in Großbritannien als „Beleg für die Richtigkeit der eigenen Vorgehensweise herangezogen“. Tatsächlich hat das BfArM in seinem Bescheid vom Juni 2002 lediglich einen Fall aus Großbritannien kurz erwähnt mit der Bemerkung „detaillierte Informationen liegen bislang nicht vor“.

Wichtiger schon ist, dass das pU-Schreiben hier „zwei Verdachtsfälle für Leberreaktionen im Zusammenhang mit Kava“ erwähnt. In beiden Fällen waren zwar auch andere hepatotoxische Ursachen möglich; diese waren aber schon mangels überzeugender Chronologie nicht als alleinige Verursacher der Leberreaktion (also ohne Beteiligung von Kava-Kava) anzusehen.

Im Zusammenhang mit der Situation in Großbritannien schreiben die pU, zu den deutschen und schweizerischen Fällen läge „eine sehr viel differenziertere Beurteilung der britischen Behörde MCA...vor“. Diese Auffassung gründet sich offensichtlich auf eine Tabelle, welche sich in einem Assessment Report der MCA vom 08.07.2002 befindet und Line-Listings von Fällen hepatotoxischer Reaktionen unter Kava-Kava-Medikation sowie Kausalitätsbewertungen der MCA dazu in der letzten Kolumne enthält. Die Bewertungen der deutschen Fälle aus dieser Kolumne werden auch in diversen Publikationen von Prof. Teschke gezeigt (s. u.), von denen die pU drei im Rahmen des Widerspruchsverfahrens zum Bescheid vom Juni 2002 mit Schreiben vom 01.09.2003 eingereicht hatten. Prof. Teschke bezog sich ausdrücklich auf den britischen Assessment Report, so dass wir davon ausgehen, dass dieser den pU ebenfalls zugänglich ist.

Zur korrekten Würdigung dieses Assessment-Reportes ist es wichtig, auf wenigstens fünf Fakten hinzuweisen:

1. Die von den pU gegenüber der BfArM-Bewertung als „differenzierter“ bezeichnete Beurteilung der MCA ist immerhin noch in zwei Fällen auf die Bewertung „wahrscheinlich“ und in acht Fällen auf die Bewertung „möglich“ gekommen und hat damit den Fällen – bzw. dem, was ihr dazu vorlag - eine deutlich höhere Gesamtevidenz für Kava-Kava-bedingte Hepatotoxizität beigemessen, als die pU es getan haben.

2. Der MCA lag, wie sie in ihrem Assessment Report vom Juli 2002 auf der vorletzten Seite schreibt, nur eine Kurzfassung des deutschen Stufenplanbescheides vor. Im Juli 2002 verfügte sie nur über Line-Listings zu den Fällen und konnte sicherlich mangels vollständiger Dokumentation gar nicht höhere Wahrscheinlichkeiten einer Kausalverknüpfung annehmen als in der Tabelle dargestellt. Wir haben oben bereits auf den Zusammenhang zwischen Dokumentationsqualität (incl. Vollständigkeit und Verstehbarkeit) und maximal vergebbarer Stufen für die Wahrscheinlichkeit einer Kausalverknüpfung hingewiesen. Auf der Basis von Line-Listing-Information würden wir ebenfalls nicht häufig über die Stufe „möglich“ oder „nicht bewertbar“ hinausgehen können; jedoch würden wir überhaupt bevorzugen, auf die vollständige Dokumentation zu warten.

3. Der MCA lagen zwei der im BfArM-Bescheid aufgeführten Fälle (Nrn. 13 und 18) nicht vor (auch nicht in Form von Line-Listings).

4. Die MCA vergibt als höchsten Kausalitätsterminus grundsätzlich nur „probable“ (in einem weiteren Sinn, der „certain“ einschließt) und würde schon deshalb nie unsere Bezeichnung „certain“ bzw. „sicher“ oder „wahrscheinlich bis sicher“ benutzen.

5. Was wichtiger ist und von den pU, denen ja der britische Assessment-Report vorlag, hätte gewürdigt werden sollen, ist die darin enthaltene Darstellung des umfangreichen, von der MCA damals insgesamt zusammengestellten Erkenntnismaterials über in mehreren Ländern berichtete Fälle von Lebertoxizität im Zusammenhang mit Kava-Kava-Anwendung. Offenbar haben viele davon der MCA in detaillierterer Dokumentation vorgelegen als die deutschen Fälle. Die amerikanischen wurden schon unter 1.4.3 erwähnt. Außer aus Deutschland, der Schweiz und den USA führte die MCA Fälle aus dem UK selbst, aus Frankreich und aus Kanada auf, dazu solche, die in der wissenschaftlichen Literatur publiziert worden waren. Insgesamt bewertete sie dabei 14 mit „probable“ und 29 mit „possible“.

1.5 Zu den Auffassungen der Proff. Teschke und Waller - Stellungnahmen anderer Hepatologen

Der von den pU mehrfach zitierte **Prof. Teschke** hat in mindestens vier Publikationen, die von den pU in Reaktion auf den BfArM-Bescheid vom Juni 2002 eingereicht worden sind (01.09.2003), die Höhe der vom BfArM angenommenen Wahrscheinlichkeit für einen Kausalnexus zwischen Kava-Kava-Medikation und hepatotoxischer Reaktion in den im BfArM-Bescheid aufgeführten Fällen kritisiert. Er hat dazu in seinen Arbeiten immer auch die o. g. Liste der britischen Fallbewertungen gezeigt und zweimal zusätzlich eine identische Liste mit – wie er meinte – Bewertungen der EMEA hinzugefügt. Damit sollte demonstriert werden, dass zwei andere Autoritäten unabhängig von einander zu gleichen, in Bezug auf eine Kava-Kava-Belastung milderen Ergebnissen als die deutsche Behörde gekommen seien.

Bezüglich des Argumentierens von Prof. Teschke mit der Bewertung der MCA verweisen wir auf unseren Kommentar zum britischen Assessment Report unter 1.4.4. Woher Prof. Teschke die britische Bewertung unserer Fälle 13 und 18 nimmt, ist uns unbekannt, weil sie in dem Report nicht aufgeführt sind. Zur angeblichen Bewertung durch die EMEA ist zu sagen, dass es diese nicht gibt und auch nicht Aufgabe der EMEA gewesen wäre. Die EMEA hat nur den britischen Assessment-Report verteilt und wie üblich mit einem EMEA-Deckblatt versehen.

In der Sache hat Prof. Teschke keineswegs die in den o. g. Einzelfallbewertungen zum Ausdruck kommende Meinung der pU geteilt, dass sich aus der Gesamtheit der Fälle praktisch keinerlei Evidenz einer Leberschädigung durch Kava-Kava-Präparate ableiten lasse. Vielmehr lässt er auf der Basis desselben Erkenntnismaterials keinen Zweifel daran, dass insbesondere bei höherer Dosierung und längerer Anwendung ein hepatotoxisches Potenzial bei diesen Produkten besteht. Auf seine Bewertungen der in den Publikationen von Strahl et al. und von Kraft et al. dargestellten Fälle hatten wir oben hingewiesen (Kausalnexus in beiden Fällen „sehr wahrscheinlich“). In seiner Veröffentlichung in Phytomedicine, aus der auch die o. g. Bewertung des von Strahl et al. publizierten Falles stammt, bilanziert er zu Recht „Thus, kava hepatotoxicity is a fact and no phantasy...“ und in einer Arbeit [48] heißt es in der Zusammenfassung: „Kavapyrone...können sehr selten infolge Überdosierung und langer Therapiedauer, vereinzelt aber auch bei normaler Dosierung und kurzer Behandlung...zu toxischen Leberschäden führen“, und im letzten Absatz kommt Teschke noch einmal auf den Schweregrad zu sprechen: „Toxische Lebererkrankungen durch Kava-Extrakte sind sehr selten, aber potenziell lebensbedrohend.“ Wichtig ist Tabelle 2 dieser Arbeit „Zusammenstellung der Daten von 24 Patienten aus der Schweiz und Deutschland mit vermuteter Hepatotoxizität durch Einnahme von Kava-Extrakten“, in der Teschke aufzeigt, dass zwar die Mehrheit der Fälle (16) unter >120 mg, aber immerhin noch ein Drittel der Fälle (also 8) unter ≤ 120 mg Kavapyronen als Tagesdosis auftrat.

Die Auffassung des BfArM ist von der in den o. g. Zitaten aus dem Deutschen Ärzteblatt zum Ausdruck kommenden Auffassung von Prof. Teschke sicherlich nicht weit entfernt, wenn wir davon absehen, dass der Ausdruck „sehr selten“ in der Pharmakovigilanz besetzt ist mit der Annahme einer Häufigkeit von weniger als 1:10.000 und wir der Meinung sind, dass es hierfür keine Daten gibt: Aus Spontanmeldungen lassen sich auf Grund der Unkenntnis von Zähler (Gesamtheit aller wirklich aufgetretenen Fälle) und Nenner (Gesamtgröße der exponierten Population, aus der die Fälle stammen) Inzidenzen bekanntlich nicht ermitteln, und Ergebnisse aus epidemiologischen Kohortenstudien zur Häufigkeit Kava-Kava-induzierter Leberschäden gibt es nicht.

Dass wir in der Konsequenz unserer Risikoeinschätzung anderer Meinung sind als Prof. Teschke, liegt daran, dass er von einer belegten Wirksamkeit der Kava-Kava-Präparate im unteren Dosisbereich ausgeht, wir eine solche aber für derzeit nicht belegt ansehen und daher eine Anwendung bei zwar geringerem, aber immer noch vorhandenem Risiko für nicht vertretbar halten. Eine nähere Erläuterung dazu geben wir in den Abschnitten 5 und 6.

Der von den pU ebenfalls als Gutachter herangezogene **Prof. Waller** aus Chicago ist von seinen Auftraggebern offensichtlich unzureichend und falsch informiert worden. Als Grundlage für sein Gutachten dienten anscheinend Line-Listings aus der Zeit zwischen Anhörungsschreiben und dem Bescheid vom Juni 2002, aber nicht der Bescheid selbst, geschweige denn die volle Dokumentation zu den Fällen. Wie schon mehrfach festgestellt (zuletzt oben unter 1.4.4), kann aber bei geringer Information – z. B. der Menge, die in eine Line-Listing-Zeile passt – fast nur die Bewertung „möglich“ oder „nicht beurteilbar“ und nur selten die Bewertung „wahrscheinlich“ oder „unwahrscheinlich“ vergeben werden, ohne dass dieses die Überzeugung des Bewerters von einer überwiegend wahrscheinlichen „Unschuld“ des Arzneimittels am Ende einer eingehenden Auseinandersetzung mit dem medizinischen Sachverhalt reflektierte. Daher ist es kein Wunder, dass Prof. Waller in den meisten Fällen zu einer Wahrscheinlichkeitsannahme für einen Kausalzusammenhang kommt, die unter der des BfArM liegt, viele Fälle für nicht bewertbar und die Beurteilung durch die deutsche Behörde für unverständlich hält.

Anders als Prof. Waller hat die **schweizerische Behörde** mit Unterstützung von Experten auf der Grundlage der vollen BfArM-Dokumentation eine eigene Bewertung der Fälle vorgenommen, die der des BfArM sehr nahe kommt. In ihrer o. g. Mitteilung vom 20.06.2003 schreibt Swissmedic, sie habe alle bis Januar 2003 verfügbaren Fälle einschließlich insbesondere der deutschen Fälle

einzeln und unabhängig vom BfArM geprüft. Nachdem sie einräumt, die ursprünglich angenommene Zahl der BfArM-Fälle nach unten korrigiert zu haben fährt sie fort: „Es bleiben jedoch 20 von Swissmedic detailliert untersuchte Fälle, bei denen ein Zusammenhang mit der Einnahme von Kava-Kava-Arzneimitteln als ‘sicher‘, ‘wahrscheinlich‘ oder ‘möglich‘ eingestuft wird.“

Weitere Bestätigung des im Prinzip richtigen Ansatzes des BfArM ist in einer Publikation aus mehreren gastroenterologischen Abteilungen im süddeutschen Raum mit **Dr. Stickel** von der Universität Erlangen-Nürnberg als korrespondierendem Autor zu finden [49]. Die Autoren stellen neben sieben Fällen Kava-Kava-induzierter Hepatotoxizität aus der wissenschaftlichen Literatur auch 27 Fälle dar, die sie vom BfArM bekommen und für bewertbar gehalten haben, unter letzteren auch 16, die im Stufenplanbescheid vom Juni 2002 einzeln aufgeführt worden waren. Zusätzlich nennen sie noch zwei weitere Fälle aus den eigenen Kliniken. Die Kausalitätsbewertung der sieben Literaturfälle lautete zwei mal „certain“, vier mal „probable“ und ein mal „possible“: bei den 29 deutschen Fällen kamen die Autoren ein mal zu dem Kausalitätsurteil „certain“, 17 mal zu „probable“ und elf mal zu „possible“. Bei den 16 Fällen aus dem damaligen Stufenplanbescheid fiel die angenommene Wahrscheinlichkeit für eine Kausalverknüpfung im Vergleich zur damaligen BfArM-Bewertung drei mal niedriger, ein mal höher, sonst gleich aus.

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. 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 genetische Prädisposition eine Rolle [15]. Für eine immunvermittelte Genese sprechen Ergebnisse aus zwei vorliegenden positiven Lymphozytentransformationstests nach Exposition mit Kavapyronen. Eine Hypothese besagt, dass es sich bei der genetischen Prädisposition in seltenen Fällen um einen Zusammenhang mit einem CYP2D6-Mangel handeln könnte.

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] wurde 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 hieß es: „... *Die getesteten 6 Kavapyrone zeigten an Rattenhepatozyten eine dosisabhängige intrinsische Toxizität ...*“.

Stickel und Seitz [6] kamen zu dem Ergebnis, dass Kava-Kava-haltige Arzneimittel als Ursache einer Leberschädigung in Frage kommen, und führten aus „... *am wahrscheinlichsten ist ein dosisunabhängiger, immunallergischer Mechanismus*.“ Zusammenfassend stellten sie fest: „..*ist von einem eindeutigen hepatotoxischen Risiko durch Kava-Kava-haltige Medikamente auszugehen*.“ Auch May [7] kam zu diesem Ergebnis und schreibt: „*... Kava-Kava-haltige Arzneimittel beinhalten ein hepatotoxisches Potential.*“ Die Kooperation Phytopharmaka [3] und ein pU [4] bemerkten, dass das Risiko einer toxischen Leberschädigung gering sei, schlossen die Gefährdung aber letztlich nicht aus: „...*das Risiko von Nebenwirkungen einschließlich Leberschäden ist gering*“. Auch stellte ein pU [5] in seiner Stellungnahme fest, dass eine Kava-Kava-assoziierte Hepatotoxizität in Betracht zu ziehen sei: „... *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: 34 Fälle, methanolische Extrakte: 3 Fälle, acetonische Extrakte: 8 Fälle, D/L-Kavain: 3 Fälle. Es ist zurzeit 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 Loew [17] sollen der Gesamt-Gehalt an Kavapyronen und das Verteilungsmuster der einzelnen Kavapyrone in den verschiedenen Extrakten mit organischen Lösungsmitteln, von natürlichen Schwankungen abgesehen, untereinander vergleichbar sein: In acetonischen Extrakten betrug der Gehalt an Kavapyronen rund 70% und damit mehr als in ethanolischen Extrakten (etwa 40 - 60 %). Acetonische und ethanolische Extrakte unterschieden sich geringfügig hinsichtlich der extrahierten Begleitstoffe.

Nach Auffassung des BfArM ist eine Differenzierung in dem Sinne, dass den ethanolischen Extrakten ein geringeres Risikopotential als dem acetonischen Extrakt, dessen Zulassung mittlerweile rechtskräftig widerrufen wurde, beizumessen sei, 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 der nicht mit lebertoxischen Reaktionen zu rechnen ist.

4.1 Toxizitätsdaten aus der Literatur, in vivo-Studien

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

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

Bei der Extrapolation des NOEL-Wertes auf den Menschen sind aus toxikologischer Sicht folgende Sicherheitsfaktoren zu berücksichtigen:

Ein Faktor 10 für die möglichen Speziesunterschiede Ratte/Mensch,

ein Faktor 10 zum Schutz besonders sensibler Menschen und

ein Faktor 10 für die chronische Applikation,

d. h. insgesamt ein Faktor 1000. Auf der Basis dieser Toxizitätsstudie an Ratten und Hunden wäre dann eine Dosierung von etwa 1,5 mg Kavapyrone pro Tag für den Menschen 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 zum Anhörungsschreiben von 2001 [2] wurden 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) handelte es sich um firmeninterne Dokumente, die dem BfArM nicht zugänglich gemacht wurden und nicht angemessen bewertet werden konnten. Zur Studie von Sorrentino ist anzumerken, dass eine Untersuchung, bei der die gewählten Dosierungen keinerlei Veränderungen gegenüber unbehandelten Kontrolltieren bewirken, zur Abschätzung substanzbedingter Organschäden unzureichend ist.

Nach Auffassung der Kommission D liegt die geringste Konzentration, bei der noch mit lebertoxischen Reaktionen gerechnet werden muss, bei einer homöopathischen Verdünnungsstufe von D6. Die Kommission 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 dem 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 der schweizerischen IKS (Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel) hatte Gebhardt [18] eine in-vitro-Studie mit Kavapyronen sowie Kava-Kava-Extrakten in einem „MTT-Test“ an Rattenhepatozyten durchgeführt. Da Hepatomzellen häufig weniger sensitiv sind als normale Leberzellen [50], erfolgte die schwerpunktmäßige Bewertung der sechs Einzelsubstanzen an Rattenhepatozyten. 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 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 ging 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 aus den EC_{50}-Werten waren 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.

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 im verwendeten Testmedium, Filtrationsmethode etc.). Nach den Angaben des Autors ist zu vermuten, dass die tatsächliche Exposition der Hepatozyten mit Kavapyronen um einen unbekannten Faktor geringer war, als es der Berechnung entsprach.

Im Unterschied zur schweizerischen Behörde hat das BfArM nicht die Sicherheit eines spezifischen Arzneimittels (Kavasedon), sondern das Gefahrenpotenzial der gesamten Gruppe, nämlich Kava-Kava- und Kavain-haltiger Arzneimittel beurteilt.

5. Wirksamkeit

Laut 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 hier zunächst auf eine lege artis geführte Differentialdiagnose zwischen verschiedenen Formen von Angststörungen verzichtet wurde - 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, alt) zu konkretisieren. Die Vorlage von Studienprotokollen, die es möglich machen, die Stringenz von Planung, Durchführung und Auswertung/Berichterstattung plausibel nachzuvollziehen, ist natürlich auch im vorliegenden Fall von Bedeutung.

5.1 Kava-Kava-Extrakte

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

Die pU hatten zunächst auf die in der Monographie der Kommission E genannten Anwendungsgebiete und Dosierungen hingewiesen, sprachen dann eine „Metaanalyse“ von Ernst, eine Erkenntnismaterial-Zusammenstellung der Kooperation Phytopharmaka und die sog. „Börner“-Studie an, bevor sie die Kommentare des BfArM zu einzelnen Studien getrennt nach solchen mit Dosierungen entsprechend der Monographie-Empfehlung und solchen mit höheren Dosierungen kritisierten. Wir folgen dieser Reihenfolge und gehen erst auf die am Anfang genannten Erkenntnisquellen ein, bevor wir uns mit den Argumenten zu den einzelnen Studien befassen.

Zuvor möchten wir noch festhalten, dass die Behauptung der pU, die Stufen der *Evidence Based Medicine* und des *Well Established Use* seien bei der Bewertung durch das BfArM unberücksichtigt geblieben, jeder Grundlage entbehrt.

a) Bezüglich der <u>Monographie der Kommission E</u> ist zunächst zu sagen, dass in den meisten Untersuchungen die Kava-Kava-Anwendung nicht entsprechend der Monographie und auch nicht entsprechend den üblichen Produktinformationen in Bezug auf Indikation oder Dosierung erfolgte. Dementsprechend ist das, was in der Realität als „bestimmungsgemäße“ Anwendung aufzufassen ist und was dementsprechend die Bedingungen beschreibt, unter denen eine mit Kava-Kava im Zusammenhang stehende hepatotoxische Reaktion noch als UAW anzusehen ist, sicherlich weiter

zu fassen als in der Monographie. Unter den bestimmungsgemäßen Gebrauch im Sinne von §§ 5, 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG fällt auch der – von den Begleittexten abweichende – im großen Umfang tatsächlich praktizierte oder vom Arzt verordnete Gebrauch (vgl. Kloesel/Cyran, Arzneimittelrecht, AMG, § 5, Ziff. 17 ff).

Dennoch gibt die Monographie geeignete Kriterien für die Einstufung von Studien. Demnach sind solche besonders relevant, bei denen erstens die Indikation lautete „Nervöse Angst-, Spannungs- und Unruhezustände", zweitens entsprechend dieser Indikation, bei der die Wirksamkeit praktisch nur anhand von subjektiven Kriterien zu messen ist, ein Doppelblind-Design mit Placebo-Kontrolle erfolgte, drittens die maximale Tagesdosis 120 mg Kavapyrone nicht überschritten wurde, viertens anerkannte psychometrische Endpunkte gemessen wurden und fünftens am Ende das Kava-Kava-Präparat in einem relevanten Ausmaß und statistisch signifikant besser abschnitt als Placebo.

b) Die „Metaanalyse" von Ernst ist als solche kaum relevanter als die Einzelergebnisse der beiden darin einbezogenen Studien, bei denen die Tagesdosis nicht höher lag als 120 mg Kavapyrone; das sind die Studien von Bhate et al. (5.1.1.1) und von Warnecke et al. (5.1.1.2).

c) In der Zusammenstellung der Kooperation Phytopharmaka sind die Einzelstudien, die die Monographiekriterien erfüllen, am relevantesten und werden dort behandelt.

d) Dem BfArM wurde nach dem Bescheid vom Juni 2002 von den pU vorgeworfen, die sog. „Börner-Studie" nicht berücksichtigt zu haben. Der Auswertungsbericht hierzu wurde uns jedoch erst deutlich danach eingereicht. Deshalb konnte bisher noch nicht darauf eingegangen werden. Mittlerweile ist die Studie aber publiziert [51].

Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, dreiarmige Phase III – Pilotstudie bei Patienten mit generalisierter Angst (Kava-Kava-Extrakt LI 158 entspr. 120 mg Kavapyronen tgl. vs. Opipramoldihydrochlorid 100 mg vs. Buspironhydrochlorid 10 mg). Hauptzielkriterium war der Gesamtscore der Hamilton Anxiety Scale (HAMA) und einer von Börner selbst entwickelten „Boerner Anxiety Scale" („BOEAS"). Als Response-Kriterium wurde eine Reduktion der Scores um 50 % vorgegeben. Der HAMA-Score wurde unter allen drei Arzneimitteln in ca. 75% der Fälle um über 50% gesenkt.

Der Beurteilung der Verfasser, dass mit der Studie erstmals der Nachweis einer spezifischen Wirksamkeit von LI 158 bei Patienten mit generalisierter Angststörung gelungen sei, kann nicht zugestimmt werden, da es sich - wie die Autoren selbst darlegen - nur um eine hypothesenbildende Pilotstudie gehandelt hat. Dieses sieht man insbesondere daran, dass bei der Versuchsplanung „auf eine statistische Hypothesenbildung im Sinne einer konfirmatorischen Statistik verzichtet wurde". Dies geschah wohl in erster Linie deswegen, weil die experimentelle Therapie (Kava-Kava-Extrakt) nur mit zwei Positiv-Kontrollen (Buspiron, Opipramol) verglichen wurde und auf eine Placebo Gruppe wegen „ethischer Bedenken" verzichtet wurde. Ein anderer Grund mag gewesen sein, dass mit der hier eingesetzten „Boerner Anxiety Scale" ein noch nicht etabliertes psychometrisches Instrument eingesetzt wurde.

Die fehlende Placebo-Kontrollgruppe ist jedoch das am schwersten wiegende Manko dieser Studie. Für die Prüfung von Arzneimitteln zur Behandlung generalisierter Angsstörungen, ja sogar bei der Indikation „Panikattacken", sind heute dreiarmige randomisierte verblindete Studien mit Verum, Placebo und angemessener aktiver Kontrolle Standard (s. Leitlinien CPMP/EWP 4284/02 und CPMP/EWP 4280/02). Sonst ist bei dieser Art von psychischen Störungen im Einzelfall schlecht abschätzbar, wie weit die Wirkung des Verum-Präparates (und ggf. auch der aktiven Kontrolle) von der Placebo-Wirkung verschieden war.

Auch das Unterlassen der Angabe einer Nicht-Unterlegenheitsschranke im Prüfplan belegt, dass ein konfirmatorischer Nachweis der Wirksamkeit nicht geplant war und im Prinzip durch die vorliegende Studie im vorliegenden Design auch nicht möglich ist.

Ansonsten schienen Ein- und Ausschlusskriterien sinnvoll gewählt, ebenso der Gesamtscore der Hamilton Anxiety Scale als Zielkriterium. Für Kava-Kava und Opipramol wurden die üblichen Dosen gewählt, Buspiron wurde jedoch mit 10 mg pro Tag deutlich unterdosiert. Die gewählte Prüfdauer von 8 Wochen ist die von der Kommission E empfohlene Obergrenze. Es wurde auch eine Auswertung für Tag 28 vorgenommen, und bemerkenswerter Weise zeigten zu diesem Zeitpunkt

die chemisch definierten Präparate eindeutig höhere Responderraten: LI 158: 46,5 %, Buspiron: 54,8 %, Opipramol: 59,5 %. Wo Placebo hier gelegen hätte, ist leider nicht bekannt.

Auf ein besonderes Problem weisen Börner et al. selbst hin: Generalisierte Angstzustände sind häufig chronisch, können viele Jahre anhalten. Angesichts dieser Tatsache ist es fraglich, wie sinnvoll eine Therapie mit Kava-Kava, die ja auf maximal 4 oder 8 Wochen begrenzt werden soll, überhaupt sein kann.

Hinzuzufügen ist, dass die Autoren zu einer Darstellung der Patienten, deren Laborwerte bei Therapieabschluss außerhalb des Referenzbereiches lagen, behaupten, dass sich außer bei einer Patientin, die Opipramol erhalten hat, in keinem Fall ein Laborparameter klinisch relevant verändert habe. Dem können wir uns nicht anschließen. Erstens sind die Angaben aufgrund der – sogar innerhalb individueller Krankengeschichten – wechselnden Einheiten nicht ausreichend interpretierbar, und außerdem wird der Referenzbereich lediglich für den ersten erfassten Wert angegeben. Für die Werte von zwei Patienten, die den Kava-Kava-Extrakt erhalten haben (v. a. Nr. 143), erscheint die Aussage, die Erhöhung der Werte sei klinisch nicht relevant, inakzeptabel. Selbst wenn die Patientin keine Symptome gehabt haben sollte, hätte einem Leberwert-Anstieg (GOT (U/l): 8 $\rightarrow$ 32, GPT (U/l): 5 $\rightarrow$ 32, γGT (U/l): 10 $\rightarrow$ 58) nachgegangen werden müssen. Wir erinnern hier an die Aussage der pU bei dem oben diskutierten Einzelfall Nr. 8, bei dem die pU die Kombination aus γGT von 32 U/l und GPT von 7 U/l bereits als „Entgleisung der Leberwerte“ eingestuft hatten. Solche Anstiege sind auch bei den beiden anderen verabreichten Substanzen auffällig. Daher kann dem Passus des Auswertungsberichtes nicht zugestimmt werden „Die Verträglichkeit aller drei Prüfsubstanzen war durchaus zufrieden stellend, wobei diejenige der mit mehr Nebenwirkungen behafteten Kava-Kava-Substanz nicht überbewertet werden darf. Es hat sich in der Vergangenheit immer wieder gezeigt, dass beim Vergleich pflanzlicher Präparate mit synthetischen sehr häufig in der Verträglichkeit ein Unterschied zu Ungunsten des bekanntermaßen gut verträglichen pflanzlichen Arzneimittels gezeigt wurde. Dies wird von vielen Prüfern doppelblinder Arzneimittelstudien auf die Patienteninformation zurückgeführt, die dem Patienten, der seine Prüfsubstanz nicht kennt, rein subjektiv unerwünschte Begleit- oder Nebenwirkungen der mitgeprüften Synthetica suggeriert.“ Sollten Produktinformationen zu synthetischen Arzneimitteln bestimmte UAW suggerieren, so würden diese in Doppelblindstudien allen Präparaten gleichermaßen und nicht bevorzugt den pflanzlichen zugeordnet werden.

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 wurde zur oralen Prämedikation bei operativen Eingriffen in Epiduralanästhesie eingesetzt. Es wurden 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.

Diese Studie ist ebenso wie die folgende Studie von Warnecke et al. besonders wichtig, weil diese beiden Untersuchungen die einzigen sind, die mit Kava-Kava-Dosen bis zu maximal 120 mg und Placebo-kontrolliert durchgeführt und publiziert worden sind.

Zur o. g. Bewertung dieser Studie wurde seitens der pU nichts erwidert. Stattdessen wurde auf eine spätere Arbeit desselben Autors verwiesen, in welcher 2 x 30 Patienten in einer Doppelblindstudie zur oralen Prämedikation vor Regionalanästhesie ein Präparat mit 30 mg Kavapyronen erhielten. Auch diese Publikation kann auf Grund zahlreicher und gravierender Mängel (keine Erläuterung der statistischen Methodik, keine ausreichende Definition der Ein- und Ausschlusskriterien, keine Hinweise auf Begleitmedikation, keine Erläuterung bzgl. der Instrumente zur Erfassung der

Zielparameter, keine Festlegung auf einen Hauptzielparameter) keinen Beitrag zum Beleg der Wirksamkeit liefern.

Ein Problem der beiden Bhate-Studien sei noch besonders erwähnt: Da das Kava-Kava-Produkt auch am Vorabend vor der Operation eingesetzt wurde, kann es auch den Nachtschlaf beeinflusst und durch diese, allerdings nicht als Indikation beanspruchte, hypnotische Wirkung einen Confounder-Effekt auf die Angst vor der Operation am Morgen ausgeübt haben. Dadurch kann der rein anxiolytische Effekt des Präparates praktisch nicht mehr beurteilt werden.

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.

Dass, wie die pU meinen, ein höherer Dropout in der Placebo- als in der Kava-Kava-Gruppe der Studie (14 von ursprünglich 20 Patientinnen in der Placebo-Gruppe) beweisend für gute Wirksamkeit von Kavosporal sei, trifft keinesfalls zu. Behandlungsabbrüche können außer durch schlechte Befindlichkeit der Patienten z. B. auch dadurch bedingt sein, dass es ihnen unter der Behandlung wieder gut geht und dadurch die Compliance nachlässt.

Besonders wichtig an dieser Studie ist aber, dass Placebo gegen Ende der Beobachtungsperiode zu einer signifikanten subjektiven Verbesserung der Ausgangsbeschwerden geführt hatte und dass Placebo und Verum nie direkt miteinander statistisch verglichen wurden.

Die pU argumentieren außerdem, die in dieser Studie u. a. behandelten Angstzustände im Rahmen klimakterischer Beschwerden seien ein Sonderfall der Monographie-Indikation. Das ist aber nicht korrekt: Diese Zustände sind nicht unbedingt „nervöse Angstzustände“, sondern Teilsymptome eines bei Estrogenmangel auftretenden Syndroms. Aufgrund ihrer besonderen Psychopathogenese ist auch nicht ohne weiteres zu schließen, dass Therapeutika, die sie bei der Behandlung des klimakterischen Symptomenkomplexes günstig beeinflussen, „nervöse Angstzustände“ schlechthin bessern können.

5.1.1.3 Geier und Konstantinowicz [31]

Die anxiolytische Wirksamkeit des Kava-Kava Extraktes WS 1490 wurde an Patienten mit Angststörungen nicht psychotischer Genese geprüft (Verum n=50, Placebo n=25). Als Wirksamkeitskriterium wurde die Veränderung des HAMA-Gesamtscores nach einer Behandlungsdauer von 4 Wochen gewählt. Als Behandlungsergebnis wurde in der Kava-Gruppe eine statistisch signifikante Abnahme des HAMA-Gesamtscores ($p<0,03$, einseitiger U-Test) festgestellt. 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.

Die pU hatten behauptet, in dieser Studie sei eine Wirksamkeit des Kava-Extraktes nachgewiesen worden. Zu unseren wesentlichen Kritikpunkten bezogen sie nicht Stellung.

5.1.1.4 Becker et al. [32], mittlerweile veröffentlicht von Gastpar und Klimm [55]

In dieser randomisierten placebokontrollierten Multicenter-Doppelblindstudie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Kava-Kava Extraktes WS 1490 bei Patienten mit Angst-, Spannungs- und Unruhezuständen nicht psychotischer Genese in Praxen niedergelassener Ärzte geprüft. 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.

Auch für diese Studie hatten die pU behauptet, sie weise die Wirksamkeit des Kava-Kava-Extraktes nach. Auf unsere wesentlichen Kritikpunkte gingen die pU nicht ein. Zur klinischen Relevanz des geringen Gruppenunterschiedes wurde nicht Stellung bezogen.

Fazit: Wir sehen uns in unserer Auffassung bestätigt, dass die genannten Studien als tragende Wirksamkeitsbelege für Kava-Kava-Extrakte in Monographie-konformer Dosis keineswegs ausreichen.

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 jeweils 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 in der Verumgruppe eine signifikante Reduktion des HAMA-Gesamtscores von 31,10 auf 5,50 gegenüber einer nur leichten Reduktion von 30,15 auf 22,50 unter Placebo 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.

Diese Ausführungen gelten weiterhin und wurden durch die pU nicht widerlegt: Die Studie mit ihrer spezifischen Indikation kann nicht als Wirksamkeitsbeleg für die Monographie-Indikation gelten.

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.

Zu dem von uns genannten Kritikpunkt, dass zahlreiche zur Beurteilung wichtige Daten fehlen, beziehen die pU nicht konkret Stellung.

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.

Die pU hatten eingeräumt, dass die Studie aufgrund ihres Alters nicht die neuesten Richtlinien berücksichtigt. Trotzdem hatten sie jedoch behauptet, dass die Untersuchung klar die anxiolytische Wirksamkeit von Kavasedon zeige. Diese Meinung können wir aufgrund der von uns aufgezeigten Mängel nicht teilen.

5.1.2.4 Kinzler et al. [36]

In dieser placebokontrollierten Doppelblindstudie an Patienten mit Angst-, Erregungs- und Spannungszuständen nicht psychotischer Genese mit dem Kava-Kava Extrakt WS1490 wurde für den HAMA-Gesamtscore ein signifikanter Unterschied zugunsten des Kava-Kava-Extraktes errechnet. Der Score für Verum ging von 25,3 auf 12,6, der von Placebo: von 24,3 auf 21,0 zurück. Konfidenzintervalle wurden jedoch nicht erwähnt. Weitere Mängel: keine klar definierten Angststörungen gemäß DSM III-R oder ICD-10 als Einschlusskriterien, keine Fallzahlberechnung, keine follow-up-Phase.

Zu den in unserem Bescheid von 2002 angemerkten fehlenden Konfidenzintervallen hatten die pU ausgeführt, dass diese anhand der genannten Standardabweichungen berechnet werden könnten. Unserer Meinung nach sollten aber die Konfidenzintervalle in einem Auswertungsbericht bzw. einer Publikation angegeben werden. Gemäß Prüfplan sollten die statistischen Hypothesen Ho: HAMAP ≤ HAMAV versus H1: HAMAP > HAMAV mit dem nicht-parametrischen U-Test zu drei Zeitpunkten im Rahmen einer sequenziell verwerfenden Abschlusstestprozedur mit *a-priori* geordneten Hypothesen getestet werden. Die Interpretation der Testergebnisse sollte entsprechend der chronologischen Reihenfolge erfolgen.

Auf S. 586 der Publikation wurden die HAMA Mittelwerte und Standardabweichungen für die Verum- und die Plazebogruppe zu den Zeitpunkten "nach einer Woche“ und nach „vier Wochen“ angeführt. Daraus ließen sich zwar parametrische Konfidenzintervalle ableiten (unter der Normalverteilungsannahme). Ausdrücklich wurden in der Arbeit aber nicht-parametrische statistische Verfahren angewendet. Diese lassen nun ebenfalls die Angabe von Konfidenzintervallen zu, nicht jedoch auf der Basis von Mittelwerten und Streuungen, sondern nur bei Verwendung aller individuellen Messergebnisse.

Die Aussage der pU, dass die Definitionspräzisierung der Angststörungen nach DSM III-R im Prüfplan enthalten sei, sowie die Aussage, dass eine Fallzahlberechnung vorliege aber nicht in der Publikation erwähnt werde, kann von uns nicht überprüft werden, da uns der Prüfplan nicht vorgelegt wurde. Zum Manko der fehlenden follow-up-Beobachtungen nehmen die pU nicht Stellung.

5.1.2.5 Woelk [37]

In dieser doppelblinden Äquivalenzstudie (Laitan® vs. Bromazepam und Oxazepam) wurden insgesamt 172 Patienten mit Angstzuständen nicht psychotischer Genese auf klinisch relevante Verrringerung der Angstausprägung anhand des HAMA-Gesamtscores untersucht. Für alle Präparate wurde 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.

Zu den von uns geäußerten Kritikpunkten beziehen die pU nicht Stellung.

5.1.2.6 Volz und Kieser [38]

Diese randomisierte placebokontrollierte Studie wurde an 101 ambulanten Patienten mit Angstzustäden nicht psychotischer Genese mit den Kava-Kava Extrakt WS 1490 über einen Zeitraum von 25 Wochen ausgeführt. Als Zielgröße diente die Hamilton-Angstskala. Weiterhin wurden sekundäre Parameter (Hamilton Subscores, Clinical Global Impression, Self-Report Symptom Inventory und Adjective Mood Scale) geprüft. 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. Wie wir schon in unserem Bescheid von 2002 kritisiert hatten, werden Konfidenzintervalle aber nicht erwähnt und eine Fallzahlberechnung fehlt.

Die pU hatten dazu ausgeführt, sie hätten statt der Konfidenzintervalle die Angabe des *„standard error of the mean*“ sowie der Standardabweichung gewählt. Eine Fallzahlberechnung läge vor. Signifikante Unterschiede zwischen den Zentren seien üblicherweise zu erwarten und kein Negativkriterium.

Wie oben schon ausgeführt, können aus den Angaben von Median und Standardabweichung Konfidenzintervalle zum stratifizierten U-Test (Wilcoxon Test) aufgrund seiner nicht-parametrischen Natur nicht berechnet werden.

Bezüglich der Fallzahlberechnung ist korrekt, dass dazu eine Angabe in der Publikation erfolgt; es wird jedoch nicht erwähnt, welche Fallzahl als notwendig errechnet wurde.

Für die Zentrumseffekte wird eine 2-Wege ANOVA berechnet. Der Zentrumseffekt ist statistisch signifikant. Es fehlen Angaben zum ANOVA Modell; lediglich der p-Wert wird berichtet. Zudem sieht ICH E9 eine weitere Analyse dahingehend vor, dass bei signifikantem Zentrumseffekt Interaktionseffekte zwischen den Zentren und der Behandlung analysiert werden sollen. Eine derartige Analyse wird nicht berichtet. Ebenso fehlen, wie bereits erwähnt, die Angaben zu den einzelnen Zentren. Somit ist die Bedeutung des Zentrumseffektes für die Ergebnisse der Studie nicht beurteilbar. Weiterhin ist zu bemerken, dass eine Analyse der Zentrumseffekte im Rahmen einer (parametrischen) ANOVA nicht mit der nicht-parametrischen Analyse der Haupteffekte zusammenpasst.

5.1.2.7 Malsch und Kieser [39]

In dieser fünfwöchigen randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit dem Kava-Kava-Extrakt WS 1490 wurden mit Benzodiazepinen vorbehandelte Patienten mit nervösen Angstzuständen nicht-psychotischer Genese anhand der HAMA-Angstskala untersucht. Innerhalb der ersten Behandlungswoche wurde die Kava-Kava-Dosierung von 50 auf 300 mg täglich erhöht und die Behandlung mit Benzodiazepinen im Verlaufe von zwei Wochen ausschleichend beendet. In den restlichen drei Wochen wurde das Kava-Kava-Präparat allein verabreicht. In der Arbeit wird eine signifikante Besserung im HAMA-Gesamtscore nach 36 Tagen gefunden und unter ausschleichender Benzodiazepindosierung bei sich jedoch geringfügig überlappenden Konfidenzintervallen unter Verum eine Differenz von 7,5, und unter Placebo eine von –1. Die Nachbeobachtung zeigte, dass ein Wiederauftreten der Angstsymptome nach Absetzen der Therapie wahrscheinlich ist. Mängel, die wir schon in unserem Bescheid von 2002 angemerkt hatten, waren: keine nachvollziehbare Fallzahlberechnung, keine follow-up-Phase.

Die pU hatten zunächst festgestellt, dass Angststörungen gemäß DSM III-R Einschlusskriterien waren und dies vom BfArM nicht erwähnt worden sei. Dazu ist allgemein festzustellen, dass nicht jeder den heutigen Kriterien genügende Punkt extra erwähnt wurde. Es sollte vor allem aufgezeigt werden, warum die einzelnen Untersuchungen/Publikationen gar nicht oder nicht als alleiniger Wirksamkeitsbeleg anerkannt werden können.

Die pU kritisieren alsdann Aussagen des BfArM zu den sich geringfügig überlappenden Konfidenzintervallen sowie zur Fallzahlplanung. Dazu ist folgendes anzumerken:

Für normalverteilte Zufallvariablen oder aber auch für – wie hier vorliegend –asymptotisch normalverteilte Zufallsvariablen gilt folgendes: Aus der Überlappung des Konfidenzintervalles für den Mittelwert der Verumgruppe mit dem Mittelwert des Konfidenzintervalles der Plazebogruppe kann nicht geschlossen werden, dass der Hypothesentest auf Unterschied der beiden Mittelwerte statistisch nicht signifikant sei [52].

Die pU weisen auf Angaben im Prüfplan und Prüfbericht hin. Sie haben aber weder Prüfplan noch Prüfbericht vorgelegt, sondern lediglich die o. g. Publikation. Wir können daher diese Passagen nicht kommentieren. Die Publikation beschreibt unseres Erachtens das verwendete Design nach Bauer und Köhne nicht hinreichend genau. Beispielsweise fehlen Angaben zu αo und zur Power.

Weiterhin bleibt offen, wie ggf. mit Patienten umgegangen wird, die zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung bereits in die Studie aufgenommen worden waren, diese aber noch nicht vollständig durchlaufen hatten und somit nicht in die Zwischenauswertung miteinbezogen wurden. Das α-Niveau wird mit 0.05 angegeben, das Signifikanzniveau der Zwischenauswertung mit 0.0207.

Dies impliziert, dass die Tests für die primären Zielgrößen zweitseitig erfolgten und αo mit 0.60 vorgegeben wurde. Da die primären Zielgrößen laut Publikation jedoch einseitig getestet wurden („*all confirmatory tests for the outcome measures were performed one-tailed*"), ist der niedrigere Wert von 0.0090 als Signifikanzniveau für eine erfolgreiche Beendigung der Studie nach der Zwischenanalyse zugrunde zu legen. Damit wurde die Studie mit einem nicht-signifikanten Ergebnis beendet (HAMA, in der Hierarchie zuerst zu testende Hypothese, Wilcoxon einseitig, p=0.01, Malsch S. 279).

5.1.2.8 Lehrl und Woelk [40]

Diese doppelblinde, kontrollierte Langzeitstudie mit Parallelgruppenvergleich zwischen dem Kava-Kava-Extrakt WS1490 und Oxazepam wurde an 172 Patienten mit Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen ausgeführt. Neben der Wirksamkeit sollte auch die Verträglichkeit geprüft werden. Als Zielgröße diente der Hamilton Gesamtscore. Zur Bewertung der Behandlungsverlaufs wurden die Patienten nach 12, 16 und 20 Wochen untersucht. Die Studie fand statistisch signifikante Gruppenunterschiede zu Gunsten von Kava-Kava-Zubereitungen für die Subskalen „*Quality of sleep*" und „*Recuperative effect after sleep*". Die Konfidenzintervalle überlappten sich jedoch. Das BfArM hatte im Bescheid von 2002 angemerkt, dass sich nur wenig zusätzliche Plausibilität für die gefundene Signifikanz aus den angegebenen Informationen gewinnen lässt.

Die pU hatten geäußert, dass Ihnen dieser Satz unbegreiflich sei.

Bei der statistischen Auswertung kommen nicht-parametrische Verfahren zum Zug, die derart dokumentiert sind, dass die Tests nicht nachrechenbar und in diesem Sinne nicht nachvollziehbar sind. Somit lässt sich aus dem Bericht nur wenig zusätzliche Plausibilität für die berichteten Signifikanzen gewinnen.

Gesamtbeurteilung der Studien mit Kava-Extrakten

Die Datenlage für Dosierungen von mehr als 120 mg Kavapyronen pro Tag stellt sich etwas besser dar als für Dosierungen bis 120 mg. Da sich jedoch die Kommission E für eine Festlegung der Tagesdosis auf maximal 120 mg Kavapyrone ausgesprochen hat und die pU sich dieser Auffassung angeschlossen haben, ändert eine verbesserte Datenlage für höhere Dosierungen nichts an der ungünstigen Nutzen-Risiko-Konstellation für die Monographiedosis. Auch die „Boerner-Studie" kann aufgrund ihres Pilotstudiencharakters und der oben genannten Mängel allenfalls als möglicher Hinweis auf eine Wirksamkeit der Monographiedosis interpretiert werden. Die beiden einzigen in der viel zitierten „Metaanalyse" von Ernst enthaltenen Doppelblindstudien mit maximalen Tagesdosen von 120 mg Kava-Kava sind aus den von uns dargelegten Gründen nicht aussagekräftig.

Die Situation würde sich nur ändern, wenn die pU, ihrer Zusage dem BMGS gegenüber vom 1. April 2004 entsprechend, mit solchen Kava-Kava-Produkten, die sie (wieder) in den Verkehr bringen wollen, neue, ethisch vertretbare und aussagekräftige Wirksamkeitsstudien mit Monographie-entsprechenden Tagesdosen (maximal 120 mg Kavapyrone) und in Monographie-entsprechenden Indikationen durchführen und dann Wirksamkeitsbelege vorlegen, die valide, statistisch signifikant und der Höhe nach ausreichend sind, dass sie den Indikationsanspruch und die In-Kauf-Nahme der Hepatotoxizitätsrisiken rechtfertigen – und zwar auch angesichts der zur Verfügung stehenden therapeutischen Alternativen. Solche Studien müssten mindestens doppelblind angelegt sein und eine Plazebo- sowie eine geeignete Verum-Kontrolle vorsehen. Die Dauer der Anordnung des Ruhens der Zulassungen erscheint für die Durchführung derartiger Studien zunächst angemessen.

5.2 Neuere Wirksamkeitsstudien zu Kava-Kava-Präparaten

Obwohl in Deutschland und zahlreichen anderen Ländern Kava-Kava-haltige Arzneimittel (außer bestimmten Homöopathika) seit 2002 verboten sind, wurden damit einige Untersuchungen, bei denen die Datenerhebung anscheinend schon vorher abgeschlossen war, noch in den Jahren 2003 und 2004 publiziert. Wir stellen drei Studien vor, von denen wir Kenntnis erlangt haben, gehen aber nur kurz darauf ein, da sie alle – aus jeweils unterschiedlichen Gründen – keine hinreichend relevante Nutzen-Evidenz liefern und auch die pU im Rahmen des Widerspruchsverfahrens zum BfArM-Bescheid von 2002 nicht damit argumentiert haben.

5.2.1 Cagnaci et al. [54]

Diese Studie wurde nicht nur mit Kava-Kava-Dosierungen von 200 mg/Tag, also über der von der Monographie und den pU empfohlenen, und in einer etwas anderen als der Monographie entsprechenden Indikation durchgeführt, sondern vor allem auch in einem offenen Design. Dies lässt aus den oben diskutierten Gründen jede Wirksamkeitsaussage als fraglich erscheinen.

5.2.2 Lehrl [56]

Auch diese Studie wurde mit einem Kava-Kava Aceton-Extrakt durchgeführt, für den in Deutschland keine Zulassung mehr besteht, die ggf. wieder aufleben könnte. Davon abgesehen war die Dosierung mit 200 mg/Tag höher als die in der Monographie empfohlene, und die geprüfte Indikation unterschied sich von der in der Monographie angegebenen.

5.3 Kavain

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

Eine solide Bewertung der vorgelegten Studien allein auf Grund abgekürzter Publikationen ist ohne Kenntnis der jeweiligen Prüfpläne und ohne Kenntnis umfassender Daten nur sehr eingeschränkt möglich. Es kann 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:

5.3.1 Lehmann et al. [22]

Es wurden 29 resp. 27 Patienten mit Panikstörungen, generalisierter Angststörung, Anpassungsstörungen und phobischen Störungen über vier Wochen mit 2 mal 200 mg/Tag Kavain oder Placebo behandelt. Als Hauptzielvariablen wurden HAMA-Gesamtscore und klinisches Globalrating genannt; in beiden zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede. Einige sekundäre Variable 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 Ergebnisse der Publikation auf Basis einer Dissertation erscheint plausibel. Eine anxiolytische Wirksamkeit kann angenommen werden, bedarf aber nach Auffassung des Autors einer weiteren Untermauerung.

Die pU hatten aus unserer Bewertung im Bescheid 2002 nur zitiert, dass sich in der Kurzzeitstudie signifikante Gruppenunterschiede bzgl. HAMA-Gesamtscore und klinischem Globalrating zeigten.

Ignoriert wurde in der Stellungnahme der pU unser gleichzeitiger Hinweis darauf, dass selbst der Verfasser der Dissertation den Charakter der Studie explizit als vorläufig bezeichnet und die Notwendigkeit einer längerfristigen Therapie betont hatte (S. 56 f).

5.3.2 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.

Das BfArM hatte es als unverständlich bezeichnet, wie es zu diesen gravierenden Abweichungen zwischen Publikation und firmeneigenem Sonderdruck gekommen ist. Um ein seriöses wissenschaftliches Vorgehen handelt es sich aber selbst dann nicht, wenn eine Art „Versehen" vorgelegen haben sollte. Derart schwerwiegende Fehler stellen die Validität der gesamten Studie und die Seriosität der Durchführung und Berichterstattung in Frage.

Ferner hatten wir bezüglich der angeblich dokumentierten „vergleichbaren Besserungen" nach Kavain und Oxazepam darauf hingewiesen, dass zum einen ein Placebo-Arm als Negativkontrolle gefehlt habe und dass vor allem bei einer Stichprobengröße von insgesamt nur 38 Patienten mangels Power nicht auf gleiche Wirksamkeit geschlossen werden könne.

Dies ist ein unwiderlegbares statistisches Argument. Die pU hatten dem entgegen gehalten, der Gutachter Volz „bestätige dagegen die Vergleichbarkeit" der Ergebnisse.

Diese Argumentation der pU wäre geeignet, die methodische Kompetenz des Gutachters in Frage zu stellen, da dann einfachste statistische Sachverhalte von ihm ignoriert worden wären. Sieht man jedoch das klinische Sachverständigengutachten Volz im Original an, dann hat der Gutachter natürlich genau dieses Problem erkannt. Er schränkt wie folgt ein (klinisches Sachverständigengutachten Neuronika, S. 11 von 26): „*This result can, however, not be interpreted as being indicative for the same efficacy .... since these studies were not designed to proof equivalent efficacy*."

Abgesehen davon, dass aufgrund von Mängeln des Designs und fehlender Power die Studie kaum aussagefähig ist, ist immerhin bemerkenswert, dass zumindest deskriptiv im klinischen Globalurteil die Einschätzung der Wirksamkeit als „sehr gut" für Oxazepam und damit deutlich besser ausfiel als für Kavain (71 % vs. 55 %). Aufgrund von Mängeln des Studien-Designs und zu geringer Probandenzahl ist die Studie nicht aussagefähig.

Die pU hatten weiterhin noch kritisiert, dass wir die Stichprobengröße (N = 38) beanstandet hätten, obwohl sie die gleiche gewesen sei wie die in der Studie Möller und Heuberger (1989), die von uns nicht in Frage gestellt worden sei.

Dieser Einwand ignoriert aber, dass es sich bei dem prüfstatistischen Ansatz der Studie Möller und Heuberger darum gehandelt hat, Überlegenheit gegenüber Placebo zu zeigen und nicht um eine Äquivalenzaussage wie in der hier zur Diskussion stehenden Studie, was bei der Fallzahlschätzung zu berücksichtigen ist.

5.3.3 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 Prüfdauer betrug 4 Wochen (zzgl. einer Woche Placebo-Gabe). Die Wirksamkeitsdaten wurden erhoben mit Instrumenten der Fremd- und Selbstbeurteilung. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede (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.

Die pU hatten lediglich zitiert, dass das BfArM in seiner ursprünglichen Beurteilung positive Ergebnisse in dieser Kurzzeitstudie gesehen hatte.

Unkommentiert ließen sie jedoch die Schlussfolgerung der Autoren der Studie selbst, nämlich, dass weitere Untersuchungen, wie es in der Publikation heißt, nach Differentialindikationen für Kava-Kava-Produkte suchen und diese außerdem vergleichend mit Anxiolytika anderer pharmakologischer Klassen prüfen sollten und dass diese Prüfungen auch auf Fachärzte und Klinikpatienten ausgedehnt werden müssten Diese Forderung steht auch im Einklang mit der CPMP-Guideline für Angststörungen.

Dieser gesamte vorläufige Charakter, den die Untersucher ihrer Studie – ähnlich wie auch Lehmann et al. – selbst zuschreiben, wird in der Stellungnahme der pU ignoriert.

5.3.4 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 3 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.

Das BfArM hatte bemängelt, dass insbesondere differenziertere Daten fehlen, dass die Publikation die Ergebnisse nur sehr verkürzt darstelle und dass die deskriptiven statistischen Tabellen im Bericht zum Informationsgewinn nichts beitrügen. Dies bleibt von den pU unkommentiert.

Die Untersuchung lässt lediglich die Hypothese zu, dass Kavain ein anxiolytisches Potential besitzt und den Entzug bei einer „*low dose dependency*“ von Benzodiazepinen erleichtern kann. Diese Schlussfolgerung wird von den pU wiedergegeben. An dieser Stelle befinden wir uns auch wieder in Übereinstimmung mit dem Gutachter Volz, den die pU mit der Aussage zitieren, eine Studie würde als Beleg dafür sicher nicht ausreichen; es bestünde weiterer Forschungsbedarf. Dies sehen wir genau so.

Im Übrigen handelt es sich bei der medikamentösen Unterstützung eines Benzodiazepin-Entzuges grundsätzlich um eine andersartige Indikation als die hier zu beurteilende. Ob der Gutachter Volz also aus klinischer Sicht im Weiteren die Empfehlung gibt, in Ermangelung einer Standard-Therapie beim Benzodiazepin-Entzug Kavain einzusetzen, ist für die hier vorzunehmende Bewertung des therapeutischen Nutzens von Kavain bei der Behandlung von Angststörungen irrelevant.

Zusammenfassende Bewertung des therapeutischen Nutzens von Kavain

Zwei Kurzzeitstudien von 4 Wochen Dauer (Lehmann et al. 1989, Möller & Heuberger 1989) geben Hinweise darauf, dass Kavain ein anxiolytisches Potential hat und damit einen therapeutischen Nutzen bei der Behandlung einer Angstsymptomatik aufweisen kann. Eine dritte Kurzzeitstudie zeigte keinen Unterschied zu Placebo.

Diese Datenbasis ist, gemessen an dem, was in Zulassungsverfahren für anxiolytisch wirkende Substanzen seit langem Standard ist, extrem schmal. Die Verfasser beider Studien bezeichnen ihre Ergebnisse explizit als vorläufig. Dies wird auch vom Gutachter Volz so gesehen:

„*A further restriction concerning the controlled efficacy data is the rather small data base of the well-performed trials against placebo comprising a total of 176 patients. This included patient number is*

not fully sufficient on the background of pivotal trials on modern anxiolytics with in one trial alone sometimes up to 400 patients."

Für einen lege artis geführten Wirksamkeitsnachweis wären entsprechend der EU Anxiolytika-Guideline obligat Ergebnisse aus dreiarmigen Studien mit Aktivkontrolle an einer hinreichend großen Fallzahl über eine längere Prüfdauer vorzulegen, ferner aus Studien zur Erhaltungstherapie (relapse prevention design) und zum Verhalten nach Absetzen – entweder in Form einer Placebo-Absetzphase oder zumindest als Nachbehandlungsphase ohne Medikation.

Wie auch von Möller & Heuberger diskutiert, sollten Differentialindikationen im Vergleich zu anderen anxiolytisch wirkenden Substanzen untersucht werden (Benzodiazepine stellen aus heutiger Sicht keinesfalls mehr die einzige verfügbare Alternative dar).

Auch dies wird im klinischen Sachverständigengutachten Volz gesehen. Der Gutachter schreibt, dass die Störungen, die sich mit Kavain behandeln lassen, nicht gut definiert seien. Dies hänge mit der Zeit zusammen, in denen die Schlüsselstudien durchgeführt worden sind – vor Einführung eines differenzierteren diagnostischen Klassifikationssystems.

Das ist grundsätzlich richtig, aber die EU-Guideline aus 1993 (*Clinical investigation of medicinal products in the treatment of generalised anxiety disorder, panic disorder and obsessive-compulsive disorder*) fordert ausdrücklich Studien an diagnostisch homogenen, gut beschriebenen Patientengruppen - dies insbesondere vor dem Hintergrund der wachsenden medizinischen Erkenntnis, dass Arzneimittel aus unterschiedlichen pharmakologischen Klassen zur Behandlung unterschiedlicher Formen von Angststörungen geeignet sein können.

In jedem Fall wäre lange genug Zeit gewesen, die Dokumentation Kavain-haltiger Arzneimittel an den Stand der Erkenntnis anzupassen. Die bewerteten Kavain-Studien stammen aus den Jahren 1989 bis 1992. Ein darüber hinausgehendes größeres wissenschaftliches Interesse hat offensichtlich nicht vorgelegen.

In diesem Zusammenhang hatten wir in unserer Bewertung im Rahmen des Stufenplanverfahrens 2001/2002 auch auf einen nicht auszuschließenden „publication bias" hingewiesen, insofern als eventuell Studien mit negativen Ergebnissen unberichtet geblieben seien. Die Arzneimittelprüfrichtlinien sehen ja ausdrücklich die Vorlage aller Studien vor, auch die der abgebrochenen und negativen. Die pU weisen dies strikt zurück: Die Bemerkung des BfArM entbehre jeder Grundlage.

Tatsache ist jedoch, dass die negative placebo-kontrollierte Studie Krach (1986), die das klinische Sachverständigengutachten Volz korrekterweise zitiert, im Zusammenhang mit dem Stufenplanverfahren nicht eingereicht wurde.

Eine Bewertung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln hat sich grundsätzlich am jeweils gültigen „Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse" zu orientieren (Arzneimittelprüfrichtlinien nach § 26 AMG), und in diesem Sinne geprüft ist Kavain derzeit nicht.

Auch die Dosierungsfrage bleibt unzureichend beantwortet: In einer placebo-kontrollierten Studie wurden 2 x 200 mg Kavain verabreicht, in einer anderen 3 x 200 mg. Für eine Zulassung würde man eine mehrarmige placebokontrollierte Dosisfindungsstudie fordern, vgl. die ICH Guideline „*Dose-response relationship*". Dazu der Gutachter Volz: *„Another critical point is the missing dose-response relationship since no dose-finding trials have been performed*."

Fazit: Kavain-haltige Arzneimittel sind nach dem gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht ausreichend geprüft. Die angegebene therapeutische Wirksamkeit ist danach unzureichend begründet. Bezüglich der Möglichkeit, die Situation durch neue Studien zu ändern, gilt das, was zu Kava-Kava-Extrakt-haltigen Arzneimitteln gesagt wurde (letzter Abs. von Abschnitt 5.1), entsprechend.

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 oder 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 gut untersucht und belegt worden. Diese Wirkstoffe sind in Deutschland zugelassen und stehen zur Verfügung. Bei einem Ruhen der Zulassungen Kava-Kava-haltiger Arzneimittel wird keine Versorgungslücke für Patienten mit diesen Erkrankungen entstehen.

Die Häufigkeit von UAW unter Benzodiazepinen ist gering; in einem umfangreichen Erfassungsprojekt („AMÜP“) betrug sie etwa 1-2%. Für Benzodiazepine mit der zugelassenen Indikation Anxiolyse, für die 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 UAW 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 UAW 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 in keiner Weise als 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. Abwägung / Vertretbarkeit gemäß den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft

Die pU halten dem BfArM vor, seine bisherige Maßnahme sei willkürlich gewesen, es habe ohne Begründung das Urteil von Sachverständigen, insbesondere der Kommission E, missachtet und gegen die Erkenntnisse der Wissenschaft verstoßen. Entsprechend der Auffassung der Kommission E bestehe für Kava-Kava-Produkte ein günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis, und auch die therapeutischen Alternativen seien mit Risiken behaftet. Im Gegensatz zu diesen hätten Kava-Kava-Produkte sogar den Vorteil, die Patienten nicht abhängig zu machen und bei Kombination mit Alkohol die Leistungsfähigkeit weniger zu beeinträchtigen.

Dazu ist Folgendes zu sagen:

Das BfArM hatte mit seinem Bescheid aus dem Jahr 2002 keine Willkür walten lassen, sondern die Maßnahme unter Einbeziehung der Erwiderung der pharmazeutischen Unternehmer auf das Anhörungsschreiben und der Kommission E sehr sorgfältig überlegt und auf 30 Seiten begründet. Die Kommission E hatte sich u. a. anhand von Unterlagen, die ihr das BfArM zur Verfügung gestellt hatte, ausweislich der Protokolle zu ihren Sitzungen mit der Kava-Kava Thematik eingehend befasst, und das BfArM hatte ihre Meinung und Empfehlungen zur Kenntnis genommen. Der Kritik der pU an dieser Stelle ist zu entnehmen, dass sie sich „Bedenken“ nur im Sinne von „Befolgen“ vorstellen können. Dieses ist aber für das BfArM dann nicht möglich, wenn es in einer Pharmakovigilanz-Angelegenheit schließlich zu einer anderen Auffassung kommt als eine dafür nicht zuständige Kommission, die ihm hier keinerlei Verantwortung abnehmen kann, schon gar nicht, wenn es etwa wegen unzureichenden Patientenschutzes in Verantwortung genommen werden würde.

Der Sorge der pU, andere Anxiolytika führten zu sehr zu Abhängigkeit und hätten auch nicht den Vorteil, bei Kombination mit Alkohol die Leistungsfähigkeit weitgehend unbeeinträchtigt zu lassen, können wir uns nicht anschließen: Dem Abhängigkeitsproblem bei synthetischen Anxiolytika (z. B. Benzodiazepinen) dürfte (im Gegensatz zu Risiken durch Lebertoxizität!) durch die Verschreibungspflicht effektiv entgegengewirkt worden sein, und die Beanspruchung der besseren Verträglichkeit Kava-Kava-haltiger Arzneimittel mit Alkohol kann schon deshalb nicht als Vorteil gewichtet werden, weil auch bei diesen Arzneimitteln in der Produktinformation in der Regel vor gleichzeitigem Konsum alkoholischer Getränke gewarnt wurde – sicherlich schon aus Gründen der synergistischen Hepatotoxizität.

Das BfArM hat sich selbstverständlich auf die Erkenntnisse der Wissenschaft gestützt; dieses weisen schon die zahlreichen zitierten Publikationen, die Detailargumentation zu den UAW-Fällen und Wirksamkeitsstudien sowie die Bezugnahme auf andere Experten aus.

Die BfArM-Position, der zufolge das Nutzen/Risiko-Verhältnis für Kava-Kava-Produkte incl. Kavain-Produkten so lange als ungünstig anzusehen ist, wie keine überzeugenden, hinreichenden Wirksamkeitsbelege bei der empfohlenen Dosierung und in der empfohlenen Indikation laut Monographie vorgelegt worden sind (s. auch oben, letzter Abs. von Abschnitt 5.1), ist in sofern wissenschaftlich konsistenter als die der pU, weil sie nicht isoliert die Wirksamkeitsargumente für hohe Dosierungen in Beziehung zu Risikoargumenten für niedrige Dosierungen setzt und auch nicht die Verfügbarkeit nachweislich wirksamer und relativ risikoarmer Alternativen ignoriert. Vielmehr sind die tragenden Elemente der BfArM-Position, dass

- bei Monographie-konformer Dosierung bis 120 mg Tagesdosis Kava-Kava das Leberrisiko zwar geringer, aber immer noch deutlich vorhanden ist, während die derzeit vorhandenen Wirksamkeitsbelege für Indikationen entsprechend der Monographie der Kommission E angesichts aktueller Ansprüche an Studiendesigns und -ergebnisse für eine günstige Nutzen/Risiko-Abwägung nicht ausreichen,

- bei Dosierungen oberhalb von 120 mg pro Tag zwar ein gewisser Anhalt für Wirksamkeit besteht, aber das Risiko seitens der Leber zu groß ist,

- bei Kavain v. a. aufgrund seiner chemischen Struktur mit gleichartigen UAW gerechnet werden muss wie bei Arzneimitteln mit Kava-Kava-Wurzelstockextrakten und die Wirksamkeit ebenfalls

bislang nicht angemessen belegt wurde, so dass auch hier derzeit von einem ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis auszugehen ist, und dass

- gut geprüfte und wirksame Alternativen für die gleichen, der Monographie der Kommission E entsprechenden Indikationen zur Verfügung stehen, bei denen das Risiko relativ gering und anders geartet ist (z. B. Benzodiazepine) und hier durch Verschreibungspflicht tatsächlich in sehr engen Grenzen gehalten werden kann.

8. 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 alleinigen 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.

9. Maßnahmen anderer Arzneimittelbehörden

Die **schweizerische** Arzneimittelbehörde (bisher IKS, heute Swissmedic) hatte die Zulassungen für Laitan®, einem acetonischen Spezialextrakt aus *Piper methysticum*, bereits im April 2001 wegen schwerer Leberschäden, die dort nur zu diesem Arzneimittel berichtet wurden, widerrufen. Alkoholische Extrakte waren von dieser Maßnahme zunächst nicht betroffen. Dieses wurde Mitte 2003 mit dem Widerruf aller Kava-Kava-haltigen Arzneimittel nachgeholt.

Die Auffassung, einschränkende regulatorische Maßnahmen anderer Behörden beruhten auf der Entscheidung des BfArM, verkennt nicht nur die Chronologie – die Schweiz war das erste Land, welches Kava-Kava-haltige Arzneimittel vom Markt genommen hat -, sondern auch die Selbständigkeit anderer Behörden im Denken und Handeln.

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 und mit Entscheidung vom 13. März 2003 ein endgültiges Verbot ausgesprochen.

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 frühere **britische** *Medicines Control Agency* (MCA), heute MHRA 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. Im Juli 2002 wurde die Marktrücknahme durch die MCA angeordnet. Eine Befassung im Rahmen eines Konsultationsverfahrens ist für 2005 vorgesehen.

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 vom Markt zurückgezogen werden. Am 25. Juli 2002 wurde die Abgabe dieser Produkte formal verboten.

Die Gesundheitsbehörde von **Süd Afrika** (*Medicines Control Council*) zog mit einer Anordnung im August 2003 sämtliche Kava-Kava-haltigen Produkte vom Markt.

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. Im August 2002 wurde ein kompletter Rückruf angeordnet.

Die **australische** Gesundheitsbehörde (*Therapeutic Goods Administration*/TGA) 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. Im August 2002 veranlasste die TGA einen vollständigen Rückzug Kava-Kava-haltiger Produkte vom Markt, hat jedoch regional für bestimmte Bevölkerungsgruppen eine weitere traditionelle Anwendung zugelassen.

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 und hat im Februar 2004 nochmals vor schwerwiegenden Leberschäden im Zusammenhang mit der Einnahme Kava-Kava-haltiger Produkte gewarnt.

Die Gesundheitsbehörde von **Malta** (*Department of Health*) hat am 28. März 2002 vor den Folgen einer Einnahme von Kava-Kava-haltigen Produkten gewarnt. 2004 wurde mit einer Verordnung die Herstellung, der Vertrieb und der Import Kava-Kava-haltiger Produkte verboten.

Die Gesundheitsbehörde der **Niederlande** hat im Juli 2002 den Verkauf von Kava-Kava-haltigen Produkten verboten.

Die Gesundheitsbehörde von **Österreich** hat im Juli 2002 alle Kava-Kava-haltigen Registrierungen suspendiert.

10. Verschreibungspflicht

In Deutschland hatten 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 hatte diesen Antrag in seiner Januar-Sitzung 2002 behandelt und unterstützt. Diesen Vorschlag hatte das BMG aufgegriffen, und der Bundesrat hatte einem entsprechenden Verordnungsentwurf zugestimmt. Dies hatte zur Folge, dass ohne Erlass des Bescheides vom 14.06.2002 seit dem 1.1.2003 nur noch Kava-Kava-haltige Arzneimittel in homöopathischen Zubereitungen ohne Verschreibung hätten abgegeben werden dürfen.

11. Zusammenfassung

Die pU hatten nach dem Widerrufsbescheid von 2002 in der Bilanz dem BfArM vorgeworfen, gegenüber der „übereinstimmend“ von der „übrigen Fachwelt“ geäußerten anderen Ansicht zu Unrecht von einem ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis Kava-Kava-haltiger Arzneimittel ausgegangen zu sein. In Folge dessen sei diese Anordnung eine Maßnahme, die zu weit in ihre Eigentumsrechte eingreife und gegen das Gebot der Verhältnismäßigkeit verstoße, zumal da mit weniger einschneidenden Mitteln der gleiche Sicherheitsgewinn für diese Produkte hätte erzielt werden können bzw. erzielt werden könne. Die Maßnahme des BfArM sei mit der kurz zuvor beschlossenen Unterstellung der Kava-Kava-haltigen Arzneimittel unter Verschreibungspflicht nicht vereinbar.

In Entgegnung hierauf verweisen wir zunächst auf unsere in Abschnitt 7 dargestellte Begründung, warum wir das Nutzen/Risiko-Verhältnis für Kava-Kava-haltige Arzneimittel bei allen Dosierungen derzeit für ungünstig halten. Nicht richtig ist die Aussage der pU, die übrige Fachwelt sei sich in der gegenteiligen Einschätzung einig. Das geht schon aus den von uns zitierten Publikationen der Swissmedic und der Gastroenterologen um den (Erst-)Autor Dr. Stickel hervor und äußert sich auch in einer Mitteilung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [53] sowie in tief greifenden regulatorischen Maßnahmen zahlreicher anderer Arzneimittelbehörden (s. o.).

Wir teilen auch nicht die Meinung der pU, mit den Mitteln, die die Kommission E vorgeschlagen hat, hätte der gleiche Sicherheitsgewinn erzielt werden können.

Grundsätzlich ist weiterhin anzumerken, dass bei Arzneimitteln, für die es – zumindest bei der vorgeschlagenen Dosierung – derzeit keine Wirksamkeitsbelege gibt, selbst ein mit wirksamen Maßnahmen gesenktes, aber nicht eliminiertes Risiko immer noch zu hoch sein kann, zumindest dann, wenn es um schwerwiegende UAW geht.

Bezüglich des Inhaltes der Vorschläge sind wir aus folgenden Gründen der Auffassung, dass von den einzelnen Maßnahmen keine dramatische Risikosenkung zu erwarten gewesen wäre:

a) Unterstellung unter die Verschreibungspflicht

Zwar sicherlich in bestimmten Fällen wirksam, aber nicht hinreichend, weil der verordnende Arzt nicht mit genügender Sicherheit vorhersehen kann, welcher Patient gefährdet ist. Der von den pU häufig zitierte Prof. Teschke hat in mehreren Publikationen darauf hingewiesen, dass die Kava-Kava-induzierte Hepatotoxizität zu den Leberreaktionen gehört, die gerade nicht vorhergesagt werden können. Ein wichtiger Grund hierfür ist, dass der genaue Mechanismus der hepatotoxischen Wirkung von Kava-Kava noch nicht geklärt ist. Eine Komponente der Unsicherheit in dieser Hinsicht dürfte auch sein, dass es unter allergologischem Aspekt bei einer früheren Kava-Kava-Einnahme unbemerkt zu einer Erstexposition gekommen sein kann und, ohne dass aktuell eine floride Leberschädigung feststellbar sein muss, bei einer Re-Exposition zu eine allergisch-hepatotoxische Reaktion folgen kann. Für Halothan sind solche Effekte beschrieben worden.

b) Depression als Indikation streichen

Sicherlich soll Depression keine Indikation sein, und einzelne Patienten, die Kava-Kava unter diesem Aspekt eingenommen und keinen Erfolg verspürt haben, mögen zu höher dosierter und längerer Kava-Kava-Anwendung geneigt haben. Depression war aber bisher schon keine Indikation sondern in vielen Fällen eine Kontraindikation, so dass hier kein Potenzial mehr für Risikosenkung besteht.

c) Begrenzung der Maximaldosis auf 120 mg/Tag

Hier gilt das Gleiche wie bei b). Außer bei wenigen Präparaten, die aber in den von uns aufgeführten Fällen von schwerer Hepatotoxizität offenbar gar nicht angewandt worden sind, war immer schon die Tagesdosis auf ein Maximum von 120 mg Kavapyrone begrenzt. Das Problem war und könnte weiterhin sein, dass die Patienten sich nicht daran halten. Wie zuvor bereits erläutert, sind derartige tatsächliche Verhaltensweisen auch im Rahmen der Beurteilung schädlicher Wirkungen im Sinne von §§ 5, 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG relevant, da der in größerem Umfang praktizierte Gebrauch auch zum bestimmungsgemäßen Gebrauch im Sinne dieser Vorschriften zählt. Die Begrenzung der Maximaldosis auf 120 mg/Tag würde daher zwar ein milderes, aber kein ebenso effektives Mittel zur Gefahrenabwehr darstellen. Bemerkenswert ist, dass auch in sehr vielen klinischen Studien unter ärztlicher Aufsicht diese Dosierung z. T. erheblich überschritten wurde. Davon abgesehen sind schwere lebertoxische Reaktionen aber auch bei Tagesdosen aufgetreten, die bei oder unter 120 mg Kava-Kava lagen.

d) Beschränkung der Packungsgrößen bei 120mg-Tabletten auf 30 Einheiten

Hier gilt wiederum Ähnliches: Abgesehen davon, dass natürlich auch mehrere Packungen nacheinander verbraucht werden können, sind die Arzneimittel schon in der Vergangenheit, teilweise auch unter ärztlicher Kontrolle (z. B. in Studien), oft über Zeiträume verwendet worden, für die schon längst nicht mehr eine Packung reichte.

e) Leberwerte vor Therapiebeginn messen

Abgesehen davon, dass hier die Compliance fraglich sein dürfte, müssen die Leberwerte nicht prädiktiv für UAW sein, die unter Kava-Kava-Medikation auftreten können, insbesondere nicht bei Patienten, die auf Grund einer Allergisierung bei Vorexposition gefährdet sind.

f) Vermeidung einer Komedikation mit potenziell hepatotoxischen anderen Arzneimitteln und des gleichzeitigen Konsums alkoholischer Getränke

Zur Vermeidung von Alkohol s. o. unsere Bemerkung, dass darauf in den Produktinformationen ja bereits hingewiesen wurde.

Den Vorhalt, das BfArM hätte durch seinen Bescheid vom Juni 2002 die Entscheidung des Verordnungsgebers konterkariert, Kava-Kava-haltige Präparate unter Verschreibungspflicht zu stellen, können wir nicht nachvollziehen. Die Unterstellung eines Stoffes unter Verschreibungspflicht bedeutet keineswegs, dass dieses eine Maximalmaßnahme sei, die nicht überschritten werden soll, und zwar selbst dann nicht, wenn neuere Daten oder weitere Analysen dafür sprechen, darüber hinaus zu gehen. Im Fall Kava-Kava-haltiger Arzneimittel war die Entscheidung, diese Arzneistoffe unter Verschreibungspflicht zu stellen, sicherlich ein Schritt in die richtige Richtung, der so weit ging,

wie die Zuständigkeit des Verordnungsgebers reicht. Dass das BfArM ihn mit seiner Maßnahme übertraf, stand nicht nur nicht im Gegensatz dazu, sondern unterstrich geradezu die Berechtigung der Sorgen, die dieser Entscheidung zu Grunde lagen. Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht ist bezüglich der Droge, die nicht direkt Gegenstand des Stufenplanbescheides sein kann, zum Tragen gekommen und wirksam.

Überlegungen des Verordnungsgebers bezüglich der Unterstellung von Arzneimitteln unter die Verschreibungspflicht müssen die Frage zu beantworten suchen, ob und ggf. in welchem Maße durch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass das Arzneimittel nur bestimmungsgemäß angewendet wird, das Risiko des Auftretens wesentlicher UAW vermindert werden kann. Die Frage nach der Rechtfertigung der Verkehrsfähigkeit des Arzneimittels überhaupt stellt sich dabei nicht.

Dem gegenüber kann und muss die Bundesoberbehörde darüber hinaus auch die klinische Wirksamkeit bzw. den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse dazu, das Nutzen/Risiko-Verhältnis sowie den Stellenwert des Arzneimittels im Spektrum der therapeutischen Optionen bewerten und letztlich eine Antwort auf die Frage geben, ob das Risiko – ggf. bereits teilweise gesenkt durch Unterstellung des Arzneimittels unter die Verschreibungspflicht – angesichts dessen, was zum Nutzen bekannt ist, und der therapeutischen Alternativen überhaupt in Kauf genommen werden kann.

Wir weisen darauf hin, dass in dem Fall, dass neue Wirksamkeitsbelege für die beanspruchten Indikationen unter Tagesdosen von maximal 120 mg Kavapyronen aus aussagekräftigen, dem heutigen Standard entsprechenden Studien, für deren Durchführung das Ruhen der Zulassung ausreichend Zeit bietet, vorgelegt werden, das BfArM die Nutzen/Risiko-Abschätzung in Bezug auf Kava-Kava-haltige Arzneimittel auf dieser Basis erneut durchführen wird (s. dazu auch Abschnitt 5.1, letzter Abs.). Die Durchführung klinischer Studien setzt jedoch die zum Patientenschutz erforderliche, hinreichende präklinische Abklärung der hepatotoxischen Wirkung voraus (s. hierzu die ICH-Leitlinien S4A und M3).

Die unter der Anwendung von Kava-Kava Präparaten aufgetretenen hepatotoxischen Effekte stellen ein erhebliches gesundheitliches Risiko dar. Diesem Risiko steht keine ausreichend belegte, angemessene therapeutische Wirksamkeit in den beanspruchten Indikationen und in den verwendeten Dosierungen gegenüber. 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 derzeit als ungünstig.

Angesichts der Höhe der Gefahr des Auftretens schwerer lebensbedrohlicher UAW 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.

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sich dieses Stufenplanverfahren auf Grund der Bestimmungen des § 5 Abs. 1 AMG nicht nur auf registrierungs- oder 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 Maßnahmen unmittelbar umzusetzen. 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. A. Thiele

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. Naranjo et al.: Clinical Pharmacology and Therapeutics 1981; 30: 239 – 45
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. Begaud B; Evreux JC; Jouglard J; Lagier G TI: Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). The method used in France SO: Therapie; VOL: 40 (2); p. 115-118 /1985/

44. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions - a criticalreview. JAMA 1975; 234:1236–41.

45. Teschke et al: Kava-Extracts: Safety and risks including rare hepatotoxicity Phytomedicine“ 2003; 10: 440-6

46. Teschke: Kava-induzierte Leberschäden. Deutsche Apotheker Zeitung 2003; 143: 49-59

47. JAMA 2003; 289: 36-7

48. Teschke: Hepatotoxizität durch Kava: Risikofaktoren und Prävention. Deutsches Ärzteblatt 2002; 50: A3411-A3418

49. Stickel F et al., Hepatitis induced by Kava (Piper methysticum rhizoma) Journal of Hepatology 2003; 39: 62-7

50. In Vitro Cytotoxicity, Ed. John M. Frazier, 1992

51. Boerner RJ, Sommer H, Berger W, Kuhn U, Schmidt U, Mannel M, Kava-Kava extract LI 150 is as effective as opipramol and buspirone in generalised [sic] anxiety disorder--an 8-week randomized, double-blind multi-centre clinical trial in 129 out-patients. Phytomedicine 2003; 10 (Suppl 4):38-49

52. Schenker and Gentleman, On Judging the Significance of Differences by Examining the Overlap Between Confidence Intervals, The American Statistician 2001; 55, 3: 182-186

53. Mitteilungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Deutsches Ärzteblatt 2002; 2: 93

54. Cagnaci, A et al., Kava-Kava administration reduces anxiety in perimenopausal women, Maturitas 44 (2003) 103-109

55. Gastpar, M and Klimm, HD, Treatment of anxiety, tension and restlessness states with Kava special extract WS®1490 in general practice: A randomised placebo controlled double-blind multicenter trial, Phytomedicine 10 (2003) 631-639

56. Lehrl, S, Clinical efficacy of kava extract WS®1490 in steep disturbances associated with anxiety disorders, J Affective Disorders 78 (2004) 101-110