



BfArM

**Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte**

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

**Pharmazeutische Unternehmer
(s. Verteiler)**

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

Nachrichtl. Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben

(01888) 307-

Bonn,

75-3822-A30646-
280966/07

3232

21.12.2007

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

Hier: Kava-Kava (piper methysticum)- und Kavain-haltige Arzneimittel einschließlich homöopathischer Zubereitungen mit einer Endkonzentration bis einschließlich D4
Arzneimittel: siehe Anlage

Bezug: Anhörungsschreiben der Stufe II vom 08.11.2001
Bescheid vom 14.06.2002
Stellungnahme der Verbände vom 14.08.2002
Bescheid vom 12.05.2005
Stellungnahme der Verbände vom 26.08.2005
Stellungnahme der Verbände vom 16.05.2007
Stellungnahme der Verbände vom 06.06.2007
Änderungs-Bescheid vom 19.06.2007

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit ergeht folgender

Bescheid:

1. Für die oben genannten Arzneimittel wird mit sofortiger Wirkung der Widerruf der Zulassungen / Registrierungen angeordnet. Gemäß § 30 Abs. 3 Satz 2 AMG ist diese Anordnung sofort vollziehbar.
2. 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 in der Fassung der Bekanntmachung vom 12.12.2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Art. 2 des Gesetzes über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen (Gewebe-gesetz) vom 20.07.2007 (BGBl. I S. 1574) - AMG -, sowie § 3 Abs. 1 der Verordnung über homöopathische Arzneimittel i. V. m. § 39 Abs. 2 Nr. 4 AMG.

Das BfArM hatte mit Bescheid vom 12.05.2005 das Ruhen der Zulassungen angeordnet und in der Folge bis zum 31.12.2007 verlängert. Auf der Basis der hier vorliegenden aktuellen Unterlagen und Erkenntnisse hält es das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte für nicht vertretbar, dass die o. g. Arzneimittel wieder in den Verkehr gebracht werden, da weiterhin 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 des Widerrufs der Zulassungen ist demnach zur Vermeidung der möglichen Gefahren, die mit der Anwendung der oben genannten Arzneimittel verbunden sind, geboten.

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

Das BfArM hatte mit Bescheid vom 12.05.2005 das Ruhen der betroffenen Zulassungen befristet bis zum 30.06.2007 angeordnet. Durch diese Anordnung war den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen die Möglichkeit gegeben, neue, ethisch vertretbare und aussagekräftige Wirksamkeitsstudien mit Monographie-entsprechenden Tagesdosen (maximal 120 mg Kavapyrone) und in Monographie-entsprechenden Indikationen durchzuführen und möglicherweise Wirksamkeitsbelege vorzulegen, die valide, statistisch signifikant und der Effekthöhe nach ausreichend wären. Die Studienergebnisse sollten die Wirksamkeit in den beanspruchten Anwendungsgebieten in einem Maße belegen, dass die der Art nach bekannten hepatotoxischen Reaktionen medizinisch vertretbar sind, und zwar auch dann, wenn therapeutische Alternativen in die Bewertung einbezogen werden. Solche Studien hätten mindestens doppelblind angelegt mit einer Placebo- sowie einer geeigneten Verum-Kontrolle vorgesehen sein müssen. Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer hatten in einem Gespräch mit dem damaligen BMGS am 01.04.2004 eine entsprechende Zusage für die Durchführung einer solchen Studie abgegeben. Die Durchführung entsprechender klinischer Studien setzte jedoch die zum Patientenschutz erforderliche, hinreichende präklinische Abklärung der hepatotoxischen Wirkung voraus, wobei die Anforderungen der einschlägigen ICH-Leitlinien (s. hierzu die ICH-Leitlinien S4A und M3) insgesamt erfüllt sein müssen (u. a. Studien an Nagetier und Nicht-Nagetier über mehrere Monate als notwendige Voraussetzung für Phase III-Studien). Die Dauer der Anordnung des Ruhens der Zulassungen war für die Durchführung derartiger Studien angemessen.

Unmittelbar vor Ablauf des angeordneten Ruhens der Zulassungen wurden seitens der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer weitere Unterlagen eingereicht, die im BfArM einer eingehenden Prüfung unterzogen wurden. Hierzu war es erforderlich, das Ruhen der Zulassungen nochmals mit Bescheid vom 19.06.2007 um ein halbes Jahr zu verlängern.

1) Geplante Untersuchungen

Bereits mit Schreiben vom 24.05.2004 hatte der für die betroffenen pharmazeutischen Unternehmen federführende Verband BAH Entwürfe für zwei geplante toxikologische Untersuchungen vorgelegt. Das BfArM wies in seinem Antwortschreiben jedoch darauf hin, dass mit diesen Untersuchungen nicht die Anforderungen der o. g. ICH-Leitlinien erfüllt seien und somit die erforderlichen Voraussetzungen für die Durchführung einer Phase III-Studie nicht vorlägen.

Mit Schreiben vom 02.05.2006 reichte der BAH die Ergebnisse von vier toxikologischen Untersuchungen ein, die teilweise bereits bekannt waren. Diese Untersuchungen beurteilt das BfArM im Einzelnen folgendermaßen:

In vitro:

R. Gebhardt und M. Schmidt, Cytotoxicity of kava extracts and kavalactones in primary rat hepatocytes and human HepG2 cells

Es wurden vergleichbare Cytotoxizitäts-Untersuchungen mit verschiedenen Kava-Extrakten sowie sechs individuellen Kavalactonen an Primärkulturen von Rattenhepatozyten bzw. Permanentkulturen der humanen Hepatoblastomzelllinie HepG2 durchgeführt. Zur Bestimmung der Vitalität der Zellen wurde der MTT-Test eingesetzt, ein in der Zellbiologie verbreiteter Test zur Vitalitätsbestimmung von Zellen. Die photometrische Bestimmung des aus MTT durch mitochondriale Reduktion gebildeten Formazans erlaubt Rückschlüsse auf die Anzahl intakter Mitochondrien und korreliert mit der Anzahl der lebenden Zellen. Ein abnehmendes MTT-Reduktionsvermögen kann somit als Indikator für „Cytotoxizität“ gewertet werden. Die experimentelle Durchführung der Cytotoxizitäts-Untersuchungen sowie die Darstellung und statistische Auswertung der Ergebnisse ist akzeptabel.

Cytotoxizität kann zu Recht als eine bei nekrotischen Lebererkrankungen auftretende zelluläre Reaktion angesehen werden. In diesem Sinne sind die durchgeführten Untersuchungen an Rattenhepatozyten bzw. HepG2-Zellen plausibel. Jedoch haben In-vitro-Toxizitäts-Untersuchungen an Leberzellen unseres Erachtens ihren Stellenwert in erster Linie beim Screening Ranking (Toxizitätsvergleich) von Testsubstanzen bzw. bei der Identifizierung des der Toxizität zugrundeliegenden Mechanismus, eine nicht auftretende In-vitro-Cytotoxizität kann nicht im Sinne eines fehlenden Risikos für hepatotoxische Effekte angesehen werden.

Die Ergebnisse der beschriebenen Studie zeigen, dass verschiedene Kava-Extrakte, die sich in ihrem Kavalactongehalt unterscheiden, ein unterschiedliches cytotoxisches Potential gegenüber Leberzellen besitzen, dabei erwiesen sich Rattenhepatozyten im Vergleich zu HepG2-Zellen als empfindlicher. Auch in der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass sich normale Hepatozyten sensitiver als Hepatomazellen verhalten (s. auch In Vitro Toxicity Testing, ed. John M. Frazier 1992, p 59).

An Rattenhepatozyten getestet, erwiesen sich zwei von acht Extrakten (die mit dem höchsten Gehalt an Kavalactonen) als eindeutig cytotoxisch, die EC 50-Werte lagen bei 175 und 320 pg/ml. Bei den übrigen war entweder keine oder eine nur schwache Cytotoxizität in der höchsten getesteten Konzentration (500 pg/ml) erkennbar.

An HepG2-Zellen zeigten drei der getesteten Kava-Extrakte (wovon zwei den höchsten Gehalt an Kavalactonen hatten) eine eindeutige Cytotoxizität; die EC 50-Werte lagen bei ca. 330, 380 und ca. 400 pg/ml.

Einzelne Kavalactone, nämlich Kavain, Dihydrokavain, Yangonin, Desmethoxyyangonin, Methysticin und Dihydromethysticin, wurden darüber hinaus als Reinsubstanzen in Rattenhepatozyten und an HepG2-Zellen getestet. Die getesteten sechs Verbindungen zeigten an Rattenhepatozyten eine sehr unterschiedliche Cytotoxizität: Kavain und Methysticin waren mit EC 50-Werten von 45 und 63 pg/ml die cytotoxischsten Kavalactone. Insgesamt liegen die Extremwerte um mehr als einen Faktor 5 auseinander.

An HepG2-Zellen zeigten die getesteten sechs Kavalactone bis zur höchsten eingesetzten Konzentration von 200 pg/ml keine cytotoxische Wirkung.

Die vorgelegten Ergebnisse zu Kava-Extrakten und isolierten Lactonen unterstreichen die Bedeutung und Aussagekraft des angewendeten Cytotoxizitäts-Testes als erste Stufe im Screening und Ranking der Kavalactone, bevor weiterführende Studien begonnen werden.

Der vom Gutachter vorgenommenen Risikoabschätzung auf Basis der ermittelten EC 50-Werte (Sicherheitsabstand 13,5 fach) können wir uns allerdings nicht anschließen. Der Cytotoxizitäts-(MTT-)Test ist ein unspezifischer „Endpunkt-Test“ (Zelltod) und reflektiert als „short-term assay“ nicht übliche Anwendungen in vivo, bei denen Arzneimittel-bedingte Leberschäden in der Regel erst nach Wochen oder Monaten auftreten.

Wir weisen an dieser Stelle auf die im Gutachten dargestellten Ergebnisse von Galactosamin im Cytotoxizitätstest hin. Galactosamin wurde als „Negativkontrolle“ im Test zum Nachweis der einwandfreien Funktion von Zellen und MTT-Test mitgeführt. Galactosamin hatte in den eingesetzten Konzentrationen von 0,1, 1 und 10 mg/ml keinen cytotoxischen Effekt, die Absorptionswerte im MTT-Test lagen auf dem Niveau der Kontrollwerte - die Substanz dürfte demzufolge keinen hepatotoxischen Effekt in vivo ausüben.

Es liegt jedoch umfangreiches Erkenntnismaterial vor, demzufolge Galactosamin als intrinsisches Toxin in vivo diffuse focale Leberparenchymschäden verursacht (aus: Hepato-toxicity, Hyman J. Zimmerman, 1978, p. 49 and pp225-227). Von anderen Autoren wird die Galactosamin-assoziierte Hepatotoxizität zur Untersuchung von Testsubstanzen und zugrunde liegende Mechanismen eingesetzt (Organ-specific cellular necrosis induced by drugs and environmental chemicals. JoEllyn, M. McMillan, Fructose 1,6-p2 reduces membrane permeability to K⁺ in rathepatocytes: new insights into its protective role, R. Teresa, R. Bartrons and J. Bermudez, 1997). Auf Basis der erhobenen in-vitro-Daten ist eine Extrapolation auf in-vivo-Verhältnisse und die Abschätzung einer Schwellendosis oder eines Sicherheitsabstandes unserer Meinung nach nicht zulässig.

Bei fehlender Kenntnis zu Pharmakokinetik, zum Lebermetabolismus und zum Mechanismus der Leber-schädigenden Effekte liefern die vorgelegten Ergebnisse auch im Kontext mit publizierten Toxizitätsstudien keinen Beitrag zur Risikoabschätzung bei der Anwendung von Kava-Präparaten beim Menschen.

Vor Erstellung des Publikationsmanuskripts war diese Studie als „Abschlussbericht zu: Präklinische Untersuchungen zum Nachweis des günstigen Risikoverhältnisses von Kavasedon, Kapseln gem. Auflage der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel vom 18.7.2000“ auch dem BfArM vorgelegt worden.

Prof. Dr. Rolf Gebhardt, Vergleich der Cytotoxizität verschiedener Kava-Extrakte bei menschlichen Hepatomzellen, Bericht zur Cytotoxizitätsuntersuchung für das IKEC (International Kava Executive Council)

Die Hepatoblastom-/Hepatomzelllinien HepG2 und Hep3B wurden mit aufsteigenden Konzentrationen verschiedener Kava-Extrakte inkubiert. Bei den Kava-Extrakten handelte es sich um ethanolische und acetonische Extrakte aus Noble Kava Wurzeln, Noble Kava Peelings, Two day-Kava Wurzeln und Two-day-Kava Peelings. Die Cytotoxizität der einzelnen Extrakte wurde anhand morphologischer Kriterien und mit Hilfe der folgenden Testsysteme bestimmt: MTT-Test, Resazurin-Test, Freisetzung von Lactatdehydrogenase, Bestimmung des intrazellulären ATP- und Glutathiongehaltes.

Hep3B-Zellen erwiesen sich in den Untersuchungen sensitiver als die HepG2Zellen. Two-day-Kava-Extrakte wiesen in Relation zu den anderen Kava-Extrakten eine höhere Cytotoxizität auf. Sowohl bei den Noble-Kava- als auch bei den Two-day-Kava-Extrakten waren die Extrakte aus den Wurzeln weniger toxisch als die Peeling-Extrakte.

Zur Bewertung dieser Studie ist das gleiche zu bemerken wie für die zuvor bewertete in-vitro Studie an HepG2-Zellen und Primärhepatozyten. Die in-vitro Studien können lediglich einen Beitrag zur vergleichenden Bewertung der Toxizität von Kava-Extrakten unterschiedlicher Herkunft leisten. Ferner können Einsichten in den Mechanismus der Lebertoxizität gewonnen werden. HepG2 und Hep3B-Zellen sind Tumorzelllinien, die morphologisch und funktionell nicht mit dem Organ Leber verglichen werden können. Zum Beispiel dürften in Tumorzellen die meisten Fremdstoff-metabolisierenden Enzyme weniger oder anders exprimiert sein als in der Leber, so dass wahrscheinlich andere Metabolite entstehen. Direkte Rückschlüsse auf die

Sicherheit einer Anwendung im Menschen können nicht gezogen werden.

In vivo:

DiSilvestro et al., Kava feeding in rats does not cause liver injury nor enhance galactosamine-induced hepatitis

Ethanolische oder acetonische Kava-Extrakte von samoanischen Noble-Kava wurden zunächst auf ihre Inhaltsstoffe hin analysiert. Die Kava-Extrakte wurden anschließend Ratten für 3 Monate mit dem Futter in folgenden Dosierungen verabreicht: Kontrolle (ohne Extrakt); 31.25; 62.5; 133 mg/kg Futter. Nach 3 Monaten wurde den Ratten das Lebertoxin Galactosamin injiziert (i. p.). Vierundzwanzig Stunden nach Galactosamingabe wurden die Tiere getötet. Im Blutserum wurden folgende Parameter erhoben: Aktivität von Sorbitoldehydrogenase (Membranschädigungspotential), Beta-Glucuronidase (hepatozelluläre Nekrose), Konzentration an Malondialdehyd (oxidativer Stress) und an Gallensäuren (Leberfunktionsmarker).

In dem Publikationsmanuskript sind einige Fragen unbeantwortet, z.B.:

- Mit welcher Methode wurden die Kavaextrakte analysiert?
- Wie viele Versuchstiere waren in den Galactosamin-behandelten Versuchsgruppen vorhanden und wie viele in den dazu gehörenden Kontrollen? Entsprechen die in den Abbildungen mit Galactosaminvorbehandlung unter „Baseline“ dargestellten Werte den Kontrollen aus den nicht vorbehandelten Gruppen?
- Wann wurden die nicht Galactosamin-behandelten Tiere getötet und deren Blutwerte bestimmt?
- Bei wie vielen Tieren wurden histologische Untersuchungen vorgenommen? Bei jeweils einem Tier pro Versuchsgruppe oder bei allen Tieren, wobei dann nur exemplarisch für ein Tier eine Analyse gezeigt wird? Zudem wurde Fig. 9 nicht vorgelegt.
- Wurde die tägliche Futtermenge der Tiere verfolgt, um die Aufnahmemenge an Kavaextrakten abschätzen zu können?

Aufgrund der methodischen Mängel kann keine Bewertung der Studie vorgenommen werden. Vom Studiendesign her wäre diese Studie durchaus geeignet, hepatotoxische Wirkungen von Kavaextrakten bei der Ratte zu erkennen. Die Aussagekraft der Studie beschränkt sich jedoch auf den hier angewendeten Kavaextrakt und könnte nicht zur Risikobeurteilung von Kava Arzneimitteln allgemein dienen. Eine Messung von Serum- oder Gewebskonzentrationen relevanter Kava-Inhaltsstoffe hätte die Aussagekraft dieser Studie verstärkt.

L. Sorrentino et al., Safety of ethanolic kava extract: Results of a study of chronic toxicity in rats

Die Tierstudie liegt in Form einer zur Veröffentlichung angenommenen Publikation und eines Studienprotokolls vor.

In der Studie wurde Ratten (je 8 männliche und 8 weibliche pro Versuchsgruppe) KAVAPYRON COMPLEX für 3 Monate über das Futter verabreicht. Die einzelnen Dosisgruppen erhielten über das Futter 0 % (Kontrolle), 0.01 % und 0.1 % KAVAPYRON COMPLEX. Nach 3 Monaten wurde die eine Hälfte der Versuchstiere je Dosisgruppe getötet, die andere wurde umgestellt auf Futter ohne KAVAPYRON COMPLEX und dann einen Monat später getötet. In einer zweiten Versuchsreihe erhielten je 8 männliche und 8 weibliche Ratten pro Dosisgruppe KAVAPYRON COMPLEX (0 %, 0,01 %; 0.1 %) für 6 Monate über das Futter verabreicht und wurden anschließend getötet. Die Körpergewichtsentwicklung der Tiere wurde während der Studie verfolgt. Zum Ende der Studie wurden verschiedene Blutwerte (Erythrozyten, Leukozyten, Lymphozyten, Neutrophile, Eosinophile, Hämoglobin) bestimmt und eine blutchemische Untersuchung vorgenommen (Blutzucker, Rest-Stickstoff, Gesamteiweiß, SGPT, SGOT, Cholesterin, Gesamtleberfett). Die Organengewichte von Leber, Lunge, Niere, Herz, Nebennieren, Hoden oder Ovarien wurden bestimmt, und die Organe wurden einer histologischen Untersuchung unterzogen. In der Studie wurden weder nach 3 noch nach 6 Monaten behandlungsbedingte Veränderungen der Versuchsparameter beobachtet.

Das vorliegende Versuchsprotokoll entspricht nicht den heute üblichen Standards, z.B. fehlen Angaben zur Methodik. Wie wurden die histologischen Untersuchungen durchgeführt? Es fehlt eine statistische Auswertung. Es wird auch die GLP-Konformität der Studie angezweifelt. Üblicherweise wird die GLP-Konformität im Versuchsprotokoll durch eine Unterschrift der verantwortlichen Person erklärt und bestätigt. Solch eine Bestätigung fehlt.

Laut Tabelle 31 bzw. 62 (Seite 37, 70) wurden die Ovarien männlicher Tiere untersucht. Es fehlt eine Aufzeichnung der Futter- und Trinkwasseraufnahme während der Studie sowie die Aufzeichnung über etwaige klinische Auffälligkeiten bei den Versuchstieren. Die Kava-Exposition der Tiere kann nur grob abgeschätzt werden. Die geschätzte Exposition beträgt bei 0.01 % KAVAPYRON COMPLEX im Futter zirka 7.3 mg/kg und bei 0.1 % zirka 73 mg/kg Körpergewicht.

Vorbehaltlich der beschriebenen Mängel scheint der hier untersuchte Kava-Extrakt, KAVAPYRON COMPLEX in der 3- und 6-Monatsstudie keine toxischen Wirkungen zu zeigen. Die histologische Untersuchung der Leber sowie die klinische Chemie (SGOT, SGPT) deuten auch nicht auf eine lebertoxische Wirkung hin. Allerdings hätten zum sicheren Ausschluss einer Lebertoxizität noch weitere Parameter (ALP, GGT, GLDH, Gallensäuren, Bilirubin) erhoben werden müssen. Leider ist eine Expositionsabschätzung der Tiere nicht möglich, da erstens die Substanz über das Futter verabreicht wurde und zweitens keine Aufzeichnung der täglichen Futtermittelaufnahme erfolgt ist. Die wichtige Bestimmung relevanter Kava-Inhaltsstoffe im Blut der Tiere zur Expositionsabschätzung ist nicht dokumentiert.

2) Zusammenfassung der Ergebnisse aus toxikologischen Untersuchungen

Mit Hilfe der von Gebhardt et al. publizierten in vitro Studien kann zwar ein gewisser Toxizitätsvergleich der untersuchten Kava-Extrakte bzw. Kavalactone aufgestellt werden. Eine direkte Risikoabschätzung bzw. ein Unbedenklichkeitsnachweis für Kava-Extrakte allgemein für die Anwendung beim Menschen kann jedoch aus diesen in vitro Daten nicht abgeleitet werden.

Die Publikation von diSilvestro et al kann aufgrund fehlender Angaben nicht bewertet werden. Die 3- bzw 6-Monats-Toxizitätsstudie an der Ratte (Sorrentino et al.) weist methodische Mängel auf. Laut dieser Studie scheint KAVAPYRON COMPLEX keine toxischen bzw. lebertoxischen Wirkungen in der Ratte zu zeigen. Eine genaue Expositionsabschätzung der über das Futter exponierten Tiere kann nicht vorgenommen werden, da die tägliche Futtermittelaufnahme nicht aufgezeichnet wurde. Pharmakokinetische Parameter einzelner Kava-Inhaltsstoffe wurden nicht erhoben. Insoweit können keine Aussagen über die Sicherheit von Kava-Extrakten generell getroffen werden, sondern nur über den hier eingesetzten KAVAPYRON COMPLEX.

3) Nachgereichte Unterlagen

Auch die im Laufe des Jahres 2007 vom BAH eingereichten weiteren Unterlagen sind nicht geeignet, die Unbedenklichkeit von Kava-Kava-haltigen Arzneimitteln zu belegen.

Sie können insbesondere dazu herangezogen werden, folgende Fragestellungen zu beantworten:

1. Welcher Mechanismus ist für die beobachteten Hepatotoxizität durch Kava-Kava- und kavainhaltigen Arzneimittel anzunehmen?
2. Welcher Inhaltsstoff bzw. welche Inhaltsstoffe sind für die Hepatotoxizität verantwortlich?
3. In welchem Konzentrations- bzw. Expositionsbereich ist mit hepatotoxischen Effekten zu rechnen?
4. Gibt es eine Prädisposition für das Auftreten von hepatotoxischen Schäden?

Zu 1. Ätiologie und Pathogenese der aufgetretenen Leberschädigung durch Extrakte aus Kava-Kava sind weiterhin unklar. Die hier vorgelegten vorwiegend bibliographischen Daten geben ein uneinheitliches Bild: Einerseits können in einigen In-vitro-Untersuchungen bestimmte zytotoxische Effekte durch Extrakte aus Kava-Kava nachgewiesen werden (Nerurkar et al., 2003, Lüde 2005; Beck 2006; im Gegensatz zu Gebhardt), andererseits wurde bei den durchgeführten In-vivo-Untersuchungen an Ratten keine Hepatotoxizität festgestellt (Sorrentino et al., 2006, DiSilvestro et al., 2007) bzw. ein NOAEL von 250 mg/kg/d für Leberveränderungen ermittelt (Clayton et al., 2007).

Aufgrund der komplexeren Untersuchungsbedingungen und der auch klinisch beobachteten Leberschädigung nach chronischer Anwendung sind die In-vivo-Langzeitstudien an der Ratte von besonderer Relevanz. In der Gesamtbewertung der Sicherheitsdaten würde diesen Ergebnissen sicherlich eine größere Bedeutung beigemessen werden als den Untersuchungsergebnissen der akuten Zytotoxizitätstests in vitro. Zweifel an der Relevanz dieser In-vivo-Daten sind aber weiterhin vorhanden und wurden größtenteils auch schon in früheren Stellungnahmen des BfArM adressiert. Einerseits muss durch diese Studien nachgewiesen werden, dass die qualitative und quantitative Zusammensetzung der präklinisch getesteten Extrakte unter pharmakologisch-toxikologischen Gesichtspunkten mit denen des klinisch zu testenden Prüfpräparates vergleichbar ist, und dass andererseits die Spezies Ratte hinsichtlich der Pharmakokinetik der relevanten Substanzen, d.h. der potentiell toxischen Inhaltsstoffe oder der reaktiven Metaboliten, mit dem Menschen vergleichbar ist. Ein wesentliches Problem aller bislang vorliegenden In-vivo-Toxizitätsstudien sind unzureichende bzw. gänzlich fehlende Daten zur Pharmakokinetik bzw. Toxikokinetik der relevanten Inhaltsstoffe. Nur durch entsprechende Expositionsdaten (C_{max} ; AUC) ließen sich im Fall von organotoxischen Effekten Sicherheitsabstände berechnen (siehe auch 3.). Quantitative Sicherheitsbewertungen anhand der verabreichten Dosis eines Extraktes entsprechen nicht den heutigen Standards (s. ICH S3A) und sind insbesondere bei begründetem Verdacht auf organotoxische Effekte völlig unzureichend. Hier offenbart sich natürlich das Problem eines Wirkstoffgemisches, denn die potentiell hepatotoxischen Inhaltsstoffe sind bislang nicht identifiziert worden. Dadurch ist weiterhin unklar, ob die Ratte die geeignete Tierspezies ist, um vergleichbare hepatotoxische Effekte auszulösen, wie sie klinisch aufgetreten sind. Die Identifizierung einer anderen Spezies, bei der sich diese Hepatotoxizität auslösen und im Detail untersuchen lässt, ist nicht vorgenommen worden.

Zu 2. Anhand der vorliegenden In-vitro-Ergebnisse sind zytotoxische Wirkungen an bestimmten Zelllinien aufgetreten, unter anderem wurden auch mitochondriale Toxizitätsbefunde erhoben. In gezielten systematischen Untersuchungen konnten Nerurkar und Mitarbeiter feststellen, dass die von ihnen beschriebene Toxizität in vitro und in vivo durch Pipermethystin und nicht durch Kavolaktone hervorgerufen wird (Nerurkar 2006; 2007 in Vorbereitung). Aus der Arbeit von Lechtenberg und Mitarb. (Manuskriptentwurf, am 06.06.2007 nachgereicht) geht allerdings hervor, dass Pipermethystin in den Rückstellmustern deutscher Kava-Kava-Präparate nicht in relevanten Konzentrationen vorhanden war. Damit ist die Frage nach den relevanten Inhaltsstoffen oder möglichen reaktiven Metaboliten, die klinisch eine Lebertoxizität ausgelöst haben, weiterhin offen.

Zu 3. und 4. Da der Mechanismus und die auslösende Substanz hepatotoxischer Effekte weiterhin unklar sind, besteht derzeit keine Möglichkeit, expositionsbasierte Sicherheitsabstände zu berechnen und das hepatotoxische Risiko durch bestimmte Maßnahmen im Prüfplan einer klinischen Studie, wie z.B. durch ein engmaschiges Monitoring und PK-Kontrollen, durch klare Festlegungen von Abbruchkriterien bei bestimmten Prodromalerscheinungen bzw. den Ausschluss prädisponierter Probanden und Patienten gezielt zu senken.

Weiterhin wurden zwei Publikationen im Hinblick auf die Toxizitätsbewertung nachgereicht:

Brown et al.: Traditional kava beverage consumption and liver function tests in a predominantly Tongan population in Hawaii. Clin. Toxicol. 45: 549-556 (2007)

Hier wird eine Datenerhebung beschrieben, in welcher auf Hawaii die Leberwerte (AST, ALT, ALP, γ GT, Bilirubin) von 31 regelmäßig Kava-Kava konsumierenden gesunden Erwachsenen mit denen von solchen gesunden Erwachsenen verglichen wurden, die kein Kava-Kava konsumieren. In der Gruppe der Kava-Kava-Konsumenten wurde in 65 % der Fälle eine Erhöhung der γ GT beobachtet, in der Gruppe der Nicht-Trinker in 26 % der Fälle. Die ALP war bei 23 % der Konsumenten erhöht im Vergleich zu 3 % der Kontrollpersonen. Wie die Autoren auch selbst darlegen, ist fraglich, inwieweit der hawaiianische Kava-Kava-Konsum mit der Einnahme ethanolischer und acetonischer Extrakte in Deutschland verglichen werden kann: „It

is also possible that ethanol or acetone extraction methods in manufacturing may be related to increasing hepatotoxicity (..),

Lechtenberg et al.: Is the Alkaloid Pipermethysticine Connected with the Claimed Liver Toxicity of Kava Products? Pharmazie (in press)

In der Literatur (Hager) wird allgemein beschrieben, dass Pipermethysticin hauptsächlich in den Blättern der Pflanze (0,7 %) und in den Stängeln vorkommt (0,1 %), nicht aber in den unterirdischen Teilen (Wurzeln) von *Piper methysticum*. Andere Quellen verweisen aber auch auf das Vorkommen von Pipermethysticin in den Wurzeln (Patentoffenlegungsschrift Fa. Bioplanta).

Des Weiteren wird Pipermethysticin als instabile Substanz beschrieben (Hager). Eine abschließende Beurteilung, ob die untersuchten Rückstellmuster nicht doch einmal Pipermethysticin enthalten haben könnten, kann daher nicht erfolgen.

Die Diskussion ob von deutschen Firmen eventuell auch Rinde (Peelings) verarbeitet worden ist, konnte seinerzeit nicht eindeutig beantwortet werden. Die Ausgangsdroge musste den Anforderungen der DAC-Monographie „Kava-Kava-Wurzelstock (*Piperis methystici rhizoma*)“ entsprechen. Die dort angegebene Definition der Droge lautet:

„Kava-Kava-Wurzelstock besteht aus dem meist geschälten und geschnittenen, überwiegend von den Wurzeln befreiten, getrockneten Wurzelstock von *Piper methysticum* G. Forster (Piperaceae). Die Droge enthält mindestens 3,5 Prozent Kavalactone, berechnet als Kavain ($C_{14}H_{14}O_3$; M_r : 230,2).“

Des Weiteren sei auch darauf hingewiesen, dass besagte Monographie einen deutlichen Hinweis (Definition) der Peelings gibt, sodass deren Verwendung nicht nur nicht ausgeschlossen werden kann, sondern sogar als monographie-konform erachtet werden könnte.

Es liegen von Seiten der Hersteller aber keinerlei Unterlagen vor, welche den Einsatz von Kava-Kava-Wurzelstock-Rinde (Peelings) eindeutig belegen oder ausschließen. Der direkte Vergleich der Qualitäts-Unterlagen der 3 maßgeblichen deutschen Extrakt-Hersteller welche Kava-Extrakte vertrieben, zeigt als Beurteilungskriterium lediglich, dass ausschließlich Kava-Rhizoma gemäß DAC 1986 eingesetzt wurde. Weitergehende Informationen liegen aber nicht vor, jedoch war die Verwendung von „Peelings“ wirtschaftlich sicherlich sinnvoll, da sie höhere Kavapyrongehalte aufweisen.

Hager gibt an, wie die Droge DAC aus geschältem Wurzelstock gewonnen wird, Wichtl gibt an, dass importierte Handelsware gelegentlich auch Stängelanteile enthalten kann.

Der Nachweis von Pipermethysticin mittels der in der Routine-Analytik üblicherweise verwendeten HPLC-Bestimmung soll durch das Kavalacton „Yangonin“ gestört werden, mit dessen Peaks es überlagern soll (Patentoffenlegungsschrift Bioplanta).

Es kann also festgehalten werden, dass die beiden Publikationen keine Erkenntnisse liefern, die eine Hepatotoxizität der von dem Stufenplan betroffenen deutschen Kava-Kava-haltigen Arzneimittel ausschließen oder diese relativieren. Der Schlussfolgerung im Begleitschreiben des BAH „Mithin geben auch die neuesten Untersuchungen keinen Hinweis auf eine Leberschädigung von Kava, insbesondere von für den regelmäßigen Konsum geeigneten Kultivaren.“ kann sich das BfArM nicht anschließen.

Zusammenfassung der Ergebnisse aus den nachgereichten Unterlagen

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass weder die Mechanismen der aufgetretenen hepatotoxischen Effekte der klinisch verwendeten Kava-Kava-Extrakte noch das klinisch relevante Toxin selbst derzeit bekannt sind. Daher ist aus unserer Sicht zum jetzigen Zeitpunkt kein angemessenes Sicherheitsmanagement im Rahmen klinischer Prüfungen möglich. Das Fehlen einer eindeutigen Hepatotoxizität in den bislang vorgelegten präklinischen Untersuchungen steht im klaren Widerspruch zu den insgesamt konsistenten klinischen

Befunden. Einer daraus abgeleiteten allgemeinen Schlussfolgerung, dass die in Deutschland klinisch verwendeten Kava-Kava-Extrakte keine Hepatotoxizität aufweisen, kann anhand der gesamten Datenlage keinesfalls zugestimmt werden. Zweifel an der Relevanz der bislang verwendeten experimentellen Ansätze sind weiterhin gerechtfertigt, solange die o. g. Punkte 1-4 nicht geklärt sind. In den vorgelegten Bewertungen von Gutachtern wird empfohlen, weitere vergleichende Untersuchungen z.B. mit fraktionierten Extrakten (und insbesondere den wässrigen Extrakten der zuvor vermarkteten Präparate) in definierten sensitiven Testsystemen vorzunehmen, um einerseits die toxischen Inhaltsstoffe und deren Wirkung identifizieren zu können und andererseits die postulierte Sicherheit der bis 2002 vermarkteten Kava-Kava-haltigen Arzneimittel im direkten Vergleich experimentell zu belegen. Die Suche nach einer relevanten Tierspezies für gezielte In-vivo-Untersuchungen mit wiederholter Wirkstoffapplikation steht aus.

Zur toxikologischen Bewertung von Kava-Extrakten fehlen somit weiterhin Tierstudien, die nach heute üblichen Standards durchgeführt worden sind, sowie begleitende Daten zur Pharmakokinetik relevanter Kava-Inhaltsstoffe. Alle vorliegenden Untersuchungen erfüllen daher nicht die o. g. Anforderungen, sind also nicht geeignet, die Durchführung klinischer Prüfungen zu rechtfertigen.

In einem Gespräch am 10.11.2006 im BfArM mit Vertretern der pharmazeutischen Industrie wurde dieser Sachverhalt nochmals bekräftigt, es wurde ein „Scientific Advice“ in diesem Zusammenhang angeboten. Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer kündigten an, nach entsprechender Beratung weitere Untersuchungen vorzunehmen. Da bislang weder eine Absichtserklärung zur Durchführung weiterer Untersuchungen eingegangen ist noch konkrete Prüfpläne oder Zeitpläne vorgelegt wurden, ist davon auszugehen, dass nicht beabsichtigt ist, von der Möglichkeit, Wirksamkeitsbelege für die Monographie-konformen Dosierungen zu erbringen, Gebrauch zu machen, wozu während der Zeit des Ruhens der Zulassungen ausreichend Gelegenheit gewesen wäre. Aus diesem Grund ist das befristete Ruhen der Zulassungen, das als minderschwere Maßnahme gegenüber dem Widerruf angeordnet wurde, nunmehr in einen Widerruf umzuwandeln.

Ergänzend wird insgesamt Bezug genommen auf das Anhörungsschreiben der Stufe II des BfArM vom 08.11.2001 sowie die verschiedenen o. g. Bescheide des BfArM.

4) 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 belegen.

Die im Rahmen des Verfahrens seitens der pharmazeutischen Unternehmer (pU) und der Verbände eingereichten Stellungnahmen kommen bei praktisch allen UAW-Bewertungen, die das BfArM zu der Frage abgegeben hat, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit berichtete unerwünschte Ereignisse, 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, zu unterschiedlichen Ergebnissen. 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.

Das BfArM ist in seinen früheren Bescheiden bereits umfassend auf diese Argumentation eingegangen und macht seine bisherigen Bewertungen und Kommentare hiermit erneut zum

Bestandteil der Begründung für den Widerruf der Zulassungen Kava-Kava- und Kavain-haltiger Arzneimittel.

WHO-Bericht

Die Welt-Gesundheits-Organisation WHO hat 2007 einen Bericht zu hepatotoxischen Risiken im Zusammenhang mit der Einnahme Kava-Kava-haltiger Produkte publiziert (David Coulter et al., Assessment of the risk of hepatotoxicity with kava products, WHO, 2007). Hierin wird festgestellt, dass die vorliegenden Fallberichte zu Nebenwirkungen an der Leber, bei Abwesenheit anderer identifizierbarer Risikofaktoren im Hinblick auf Leberschäden, einen deutlichen Kausalzusammenhang mit der Kava-Einnahme zeigen. Insgesamt werden im WHO-Bericht 93 Fallberichte über Leberschädigungen im Zusammenhang mit der Gabe von Kava-Kava-Produkten bewertet. Von diesen Fällen endeten 7 tödlich, in 14 Fällen war eine Lebertransplantation erforderlich. Die WHO-Expertengruppe bewertete die Kausalität dieser Berichte in 8 Fällen als wahrscheinlich, in 53 als möglich und in 28 als nicht bewertbar. Es wird ein erheblicher Unterschied zu den Bewertungen gesehen, die seitens der pharmazeutischen Industrie vorgelegt wurden (s. z. B. Schmidt M. Is Kava really hepatotoxic? An analysis of the known data on adverse effects of Kava preparations on the liver. Universität Münster; 2003).

Bewertung der MHRA und der Kava-EWG

Die britische Gesundheitsbehörde MHRA hat sich ebenfalls seit geraumer Zeit mit dem Risiko der Anwendung Kava-Kava-haltiger Produkte befasst. So wurde mit Anordnung vom 18.12.2002 (Inkrafttreten 13.01.2003) die Verwendung von Kava-Kava in Arzneimitteln aus Risikogründen verboten, eine entsprechende Anordnung erging auch für entsprechende Lebensmittel. Diese Entscheidung wurde im Jahr 2005 nach öffentlicher Konsultation einer Überprüfung unterzogen. Das Ergebnis dieser Überprüfung ist unter dem Titel „Report of the Committee on Safety of Medicines Expert Working Group (EWG) on the safety of Kava“ im Juli 2006 auf der Webseite der MHRA publiziert worden und bestätigt die bislang getroffenen Maßnahmen. Im Hinblick auf die bekanntgewordenen Risiken Kava-Kava-haltiger Arzneimittel wird dort wie folgt ausgeführt:

“DATA FROM SPONTANEOUS CASE REPORTS

Spontaneous case reports are anecdotal records and have many limitations. However, in this review of unlicensed herbal products, they must be considered as the most substantial part of the evidence since other clinical data were not helpful in elucidating a rare adverse reaction. In particular it is important to note that cases continue to be reported in those countries which allow Kava to be marketed, despite a variety of risk minimisation measures.

Much has been made of the causality assessment of individual cases and the different categories allocated by different authorities. One of the objectives of this report was to clarify the reasons for some of those differences and explain the subjective and changeable nature of causality assessments of spontaneous case reports. Although many of the case reports can be considered to lack vital information, the sum of the available data strongly suggests that Kava is linked to hepatotoxicity, although there is insufficient data to determine a specific causal association in each individual case. Evaluation of the cases has not identified any particular at-risk age group, gender or population. The onset of reactions varied from almost immediately after taking Kava to many months after stopping Kava. However in those cases, where time to onset data were available, the majority occurred within 3 months of starting Kava. An early or immediate onset is generally expected with a rechallenge reaction. It is possible that these individuals may have taken Kava previously but only experienced mild transient liver problems which may not have been detected or were not sufficient to raise concerns or be classified as being associated with their use of a herbal remedy.

It is the degree of severity associated with some of the case reports that is of greatest concern. Although many patients only experienced mild changes in liver function or jaundice, some patients experienced more serious hepatitis or liver failure that, on 11

occasions, required liver transplants. Hepatotoxicity directly or indirectly resulted in the deaths of nine individuals, including two of the patients who received liver transplants.

Sources

The spontaneous case reports have been received through the UK's Yellow Card Scheme and from regulatory authorities in Europe, the USA, Canada, Brazil and Australia.

Table 6 Breakdown of the sources of the spontaneous case reports

Country	Number of reports received by the MHRA	
	At the time of the prohibition	To date
Australia	1	5
Brazil	1	3
Canada	3	3
France	2	2
Germany	39	47
Spain	0	1
Switzerland	4	4
UK	4	4
USA	12	37
Literature	2	4
Total	68	110

The figures given for reports received at the time of the prohibition reflect data received as of 7 November 2002 when the Medicines Commission met to consider the assessment of the hepatotoxicity suspected to be associated with Kava and to give advice on which the subsequent Prohibition Order was based. Additional sources included published literature articles (...) and other assessments of this issue which were submitted to the MHRA by the UK's herbal sector. These included the following reviews which are regularly cited as reliable evidence of the safety of Kava.

- i. Schmidt M. Is Kava really hepatotoxic? An analysis of the known data on adverse effects of Kava preparations on the liver. Universität Münster; 2003.
- ii. Traditional Medicines Evaluation Committee. Response to concerns about Piper methysticum Forst. f., Kava. 11 January 2002.
- iii. Waller DP. Report on Kava and liver damage. American Herbal Products Association, Silver Spring, Maryland. 15 February 2002.

The MHRA did not include in its review cases which had been reported in the general media; however, such cases have been incorporated into some of the published reviews of hepatotoxicity suspected to be associated with the use of Kava. The decision to exclude such cases was based on the fact that they could not be accurately matched to cases from regulatory authorities or medically confirmed, and there was no way of obtaining the relevant missing data essential for an accurate assessment of each case. Many of the cases reported directly to the various regulatory authorities had also been published in the medical literature. Where possible, these cases were matched with those received from the regulatory authority and can be identified in the line listing of cases provided in Annex A <Anmerkung: hier nicht angefügt>.

Regulatory action on Kava was taken at roughly the same time throughout Europe. Although Kava was removed from the market in Germany and Spain, reports of hepatotoxicity suspected to be associated with Kava were received after regulatory action had been taken. These cases appear to relate to patients who had already purchased Kava before the regulatory action was taken, although it is still possible to obtain Kava via the internet.

It is interesting to note that although cases continued to be reported in Germany, 83% of the cases were reported prior to the regulatory action being taken to remove Kava from the market.

In contrast, in the USA, only 32% of cases had been reported at the time action was being taken in Europe. The FDA circulated an advisory notice to healthcare professionals and provided consumer advice on their website, in addition to ensuring the packaging of products containing Kava included warnings about the risks of rare liver reactions. These measures do not appear to have had an effect on the level of hepatotoxicity observed with products containing Kava in the US as cases continue to be reported. The situation in Brazil is similar, with the majority of cases (67%) being reported after action had been taken in Europe to protect public health.

The TGA in Australia initially withdrew Kava but has returned to the market those products that meet the restricted criteria stipulated by their advisory committee. These criteria relate to limits on the maximum amount of Piper methysticum Forst. f. permitted per dosage form. For a tablet or a capsule there is a limit of 125mg of kavalactones, and for a tea bag the limit is 3g of dried rhizome (of Piper methysticum Forst. f.). In addition, all products containing Piper methysticum Forst. f. (any dosage form) must comply with a maximum daily dose of not more than 250mg of kavalactones. Since Kava has been returned to the market, reports of hepatotoxicity continue to be received by the TGA (...).

SUMMARY OF EVIDENCE

A number of different types of hepatotoxicity have been reported in association with Kava and have ranged in severity from mild changes in liver function, which were not associated with specific symptoms, to fatal liver failure. Table 7 provides a breakdown of the hepatic adverse reaction terms received in relation to Kava. At the time of the prohibition, regulatory authorities used different dictionaries of medical terms to classify adverse reactions. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) is now used by all regulatory authorities within Europe and the cases have been classified according to the corresponding preferred term in MedDRA. (...) Of the 110 reports received, details of the specific Kava products have only been provided in 47% of cases (n=53). A summary of this information is presented in Table 8 below. The majority of cases (n=57) did not specify which products were taken, although 17 of the cases indicated the doses used.

Table 7 Summary of hepatic adverse reaction terms reported

Reaction term	At the time of the prohibition	Total
Hepatitis	18	22
Hepatitis fulminant	3	6
Hepatitis cholestatic	8	8
Hepatitis acute	1	2
Hepatic failure	6	20
Hepatic necrosis	6	8
Hepatic cirrhosis	1	5
Jaundice	24	25
Liver function test abnormal	39	49
Hepatic function abnormal	4	9
Hepatocellular damage	5	7
Hepatic encephalopathy	1	3
Hepatic pain	0	3
Hepatic steatosis	1	1
Hepatomegaly	0	1
Total no of reaction terms*	117	16

*A report may involve more than one reaction and therefore the total number of reaction

terms may exceed the total number of reports
(...)

Kava products are produced by a number of different methods. Case reports have been received apparently for all types of Kava products and it was not possible to determine if specific products or certain doses were associated with a greater risk.

Table 8 Breakdown of the Kava products identified*

Kava product	Number of cases
Laitan 100; acetone-extract - 70mg kavalactones	13
Antares; ethanol-extract - 120 mg kavalactones	9
Kava-ratiopharm; ethanol extract - 60mg kavalactones	7
Kavatino; ethanol-extract - 60mg kavalactones	3
Neuronika; synthetic Kavain - 200mg	2
Kava 1800 Plus	2
Traditional water extract	2
Kavain harras	2
Kavain Harras plus - 50mg kavalactones	1
Kava Gold; acetone extract - 150mg kavalactones	1
Maoni forte - 120mg kavalactones	1
Maoni - 45mg kavalactones	1
Pritans Pride Kava - 300mg	1
Limbao 120	1
Tension Tamers	1
Kavasedon - 50mg kavalactones	1
Kavosporal forte - 50mg kavalactones	1
NutriZAC - 50mg kava per dosage form	1
Herbalife K8 - 40mg kava per dosage form	1
Phyto-Geriatrikum - 25mg dry extract with ethanol	1
Biokawa contain kava 20mg as well as other herbs	1
Natures resource Kava-kava	1
Celestial Kava tea; acetone-extract - 60mg kavalactones	1

*In 2 cases patients were taking more than one Kava products

Although the majority of reports appear to be associated with the acetone and alcohol extraction methods, the distribution of these reports may simply reflect their majority share of the western market.

(...)

No specific trend could be identified in terms of a predictable onset of hepatic reactions. The majority of reactions were reported to have occurred within three months of starting Kava. However, a specific "at risk" period could not be identified as onset varied between a few weeks and two years after starting Kava. In fact, two cases had a delayed onset occurring several months after Kava treatment had stopped, which may also indicate that Kava was not involved.

Recovery details

At the time of the prohibition, 40% (n=27/68) of the cases were reported to have recovered after treatment with Kava had stopped. A further 26% were reported to be recovering after withdrawal of Kava (n=5), recovered after treatment (n=2) or recovered in some cases whilst still taking Kava but in others it is unclear whether treatment with Kava had continued (n=11).

A total of 6% (n=4) of individuals had died; of these, half had died after receiving a liver transplant (n=2). A total of 7% (n=5) of individuals had survived after receiving liver

transplants. Three percent (n=2) of individuals were reported as not recovered and the outcome was not known for 18% (n=12) of the cases. Of the 42 new cases received since the prohibition order was put in place, the outcome is not known for 21 of the cases. Therefore, the proportion of cases with an unknown outcome has increased to 30%. Five additional cases with a fatal outcome were received as well as details of four new individuals who received liver transplants. These new data mean that the proportion of individuals reported to have recovered after stopping Kava has decreased to 26% (n=29/110). (...)

Details of the serious cases

The most serious cases relate to individuals who were reported to have died after experiencing hepatotoxicity suspected to be associated with the use of Kava. A total of nine case reports were received with a fatal outcome. Of these individuals, seven were reported to have died as a consequence of the hepatotoxicity and two died during or soon after receiving a liver transplant.

The age of these patients ranged from 22 to 81 years. Three of the individuals were male and six were female. Liver failure was listed as an adverse reaction in five of these cases, hepatic necrosis was indicated in two individuals and hepatic encephalopathy was listed in a further two cases.

An additional nine individuals received liver transplants and survived. The age of these individuals ranged from 14 to 60 years; three were male and six were female. Six of these cases reported symptoms generally associated with acute hepatitis. Two further individuals were reported to have developed necrosis and the remaining individual reported cholestatic hepatitis.

These serious cases include a variety of different types of hepatotoxicity which could be interpreted in two ways; either these cases simply reflect idiosyncratic hepatotoxicity or more likely there may be more than one mechanism causing the hepatotoxicity. In addition, no relationship could be identified between the severity of the reactions and specific Kava products.“

5) Mechanismus der hepatotoxischen Wirkung

Der Mechanismus der unerwünschten Wirkungen Kava-Kava-haltiger Arzneimittel an der Leber ist nicht bekannt. Nach dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse wird von einer allergischen oder von einer dosisabhängigen toxischen Arzneimittelreaktion ausgegangen. Evtl. spielt auch eine genetische Prädisposition eine Rolle. 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. 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 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.

Hierzu führt die Kava-EWG Folgendes aus:

„MECHANISM OF HEPATOTOXICITY

The EWG considered a number of theories relating to the mechanism of hepatotoxicity with Kava. All the proposed theories lacked direct evidence, and require further research.

The data considered by the EWG did not support the theory that Kava was a direct hepatotoxin. In vitro experiments of cytotoxicity, as shown with pipermethystine, are poorly predictive of the hepatotoxic potential in vivo. Case reports of hepatotoxicity have been received in association with apparently all types of Kava products. Furthermore, the composition of Kava taken has varied in different individuals. Thus it is important to remember that pipermethystine should not be present in the synthetically produced products containing the single kavalactone kavain which were taken by five of the 110 individuals.

Kava has also been shown to inhibit and induce a number of cytochrome P450 enzymes, leading to the hypothesis that Kava may be interacting with other medication taken at the same time, resulting in either a toxic metabolite or the accumulation of a toxic constituent of the other medicine(s). In a total of 65 of the cases of hepatotoxicity associated with Kava the individuals were also taking other medication or herbal products. However, only 27 of the cases were associated with other products which list hepatic disorders in their product information. Although the data on the potential for Kava to interact with other products was considered interesting, it does not clarify the mechanism of hepatotoxicity. The issue of an increased risk in patients with CYP2D6 deficiency was not considered to be significant in relation to hepatotoxicity suspected to be associated with the use of Kava, due to the fact that the chemical structures of the kavalactones are inconsistent with known CYP2D6 substrates, making this route of metabolism improbable. Unless further research confirms that a constituent or constituents of Kava is metabolised by this pathway, the EWG agreed that further research in this area is not warranted in relation to hepatotoxicity.

The EWG considered that the hypothesis that Kava may exert a hepatotoxic effect by inhibiting cyclo-oxygenase enzymes requires further research before it can be considered as a viable mechanism of hepatotoxicity or even as a risk factor. The EWG considered the glutathione-kavalactone hypothesis to be implausible, as the chemical reaction described as a "Michael addition" could not occur based on the known chemical structures described. The EWG also agreed that, based on the low level of glutathione absorbed from the gut, it was extremely unlikely that sufficient quantities of glutathione could be obtained from oral ingestion of traditional Kava preparations to provide a protective effect."

6) Wirksamkeit

Laut Monographie der Kommission E umfassen die Anwendungsgebiete für Kava-Kava nervöse Angst-, Spannungs- und Unruhezustände.

Die Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit berücksichtigt im vorliegenden Fall den wissenschaftlichen Erkenntnisstand, wie er sich 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/111/3673/92]).

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.

Anzuwenden sind im vorliegenden besonderen Fall und ausnahmsweise 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 erforderlich.

Neuere Untersuchungen im Hinblick auf einen Beleg der Wirksamkeit Kava-Kava- sowie Kavalacton-haltiger Arzneimittel sind nicht vorgelegt worden. Es wurde lediglich ein weiteres Gutachten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Kavaprodukten eingereicht (A REVIEW OF THE EFFICACY & SAFETY OF KAVA-KAVA (PIPER METHYSTICUM), Corrigan, D.).

Im ersten Teil des Reviews gibt der Autor einen Überblick über die Datenlage zur Wirksamkeit von Kava-Kava (und DL-Kavain) bei Angststörungen. Er nimmt dabei die klinische Wirksamkeit Kava-Kava betreffend Bezug auf folgende Publikationen (betreffend die Evidenzlevel IA bis IIB):

1. Review of the Cochrane Collaboration
2. Witte et al 2005, Metaanalyse
3. Gastpar and Klimm 2003
4. Boerner et al. 2003
5. Connor and Davidson 2002
6. Watkins et al 2001 (Untersuchung einer Subgruppe der in die Studie, auf die Connor und Davidson 2002 Bezug nehmen, eingeschlossenen Patienten)
7. De Leo et al 2001
8. De Nicola
9. Singh et al 1998
10. Woelk et al.
11. Bhate et al. (1989 and 1992)
12. Neuhaus et al 2000
13. Thompson et al 2004
14. Mittmann et al 2000

Weiterhin weist der Autor auf verschiedene EEG-Studien sowie auf nicht-experimentelle deskriptive Studien und Meinungen von Experten (Gremien) sowie die traditionelle Anwendung hin.

Corrigan kommt zu dem Schluß, dass Kava-Kava und seine Komponenten für die Behandlung milder bis mittelschwerer Angstzustände geeignet sind.

Es ergeben sich aus dem Review keine neuen Erkenntnisse hinsichtlich der Wirksamkeit gegenüber dem Kenntnisstand zum Zeitpunkt der Ruhensanordnung. Die zitierten Untersuchungen werden z. T. schon im Stufenplanbescheid erwähnt und wurden somit von Seiten des BfArM bereits einer Bewertung unterzogen. Zu den bisher nicht vorliegenden Publikationen ist zu sagen, dass lediglich Berichte des Autors über diese Publikationen nicht für eine Bewertung ausreichen. Dafür müssten die Originalunterlagen zu den Untersuchungen oder zumindest ausreichend ausführliche Publikationen vorgelegt werden. Allerdings lassen die Ausführungen zu den nicht vorgelegten Publikationen z. T. schon so den Schluß zu, dass die Studien nicht als tragender Wirksamkeitsbeleg in Frage kommen. Zu der Publikation von Connor und Davidson wird ausgeführt, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kava-Kava- und der Placebogruppe ermittelt wurde; lediglich eine post-hoc-Analyse erbrachte für die Subgruppe der leichtgradig Erkrankten ein signifikantes Ergebnis. In der Untersuchung, auf die in der Publikation von De Leo et al. Bezug genommen wird, sei eine Kombinationstherapie untersucht worden. Diese Untersuchung ließe somit aus unserer Sicht keine Rückschlüsse auf die alleinige Anwendung von Kava-Kava zu.

Im zweiten Teil des Reviews legt der Autor die aus seiner Sicht vorhandenen Vorteile von Kava-Kava für die Patienten dar:

1. kein Abhängigkeitspotential
2. keine Entzugserscheinungen
3. keine paradoxen disinhibitorischen Effekte
4. keine anterograde Amnesie oder kognitive Effekte
5. nur geringfügige Potenzierung der Effekte von Alkohol oder Sedativa
6. günstiges Nebenwirkungsprofil

Schließlich geht der Autor auf die Hepatotoxizität ein. Er analysiert Tierstudien und in-vitro-Untersuchungen. Er referiert die wenigen in klinischen Studien beobachteten Leberwerterhöhungen und die Publikationen zu erhöhten Leberwerten bei der „traditionellen Anwendung“ von Kava-Kava. Aus Sicht des Autors handelt es sich bei den Kava-Kava-assoziierten Leberschädigungen um sehr seltene Ereignisse, was den Rückschluß auf eine idiosynkratische Reaktion nahe legt. Im Weiteren stellt er die bisher thematisierten Erklärungsversuche bzw. Einflussfaktoren auf die Hepatotoxizität von Kava-Kava unter folgenden Stichworten dar:

1. Effekte der Cytochrom P450 Isoenzyme
2. Pharmakogenetik
3. Bildung reaktiver Metabolite
4. Rolle des Pipermethystins
5. Rolle der verschiedenen Extraktypen

Bewertung des BfArM

Aus den Ausführungen zur Wirksamkeit ergeben sich keine neuen Erkenntnisse gegenüber dem früheren Kenntnisstand. Die bisher nicht bekannten Untersuchungen/Publikationen zur Wirksamkeit (aber auch zu den anderen Aspekten) sind nicht im Original vorgelegt worden und können daher nicht beurteilt werden.

Bewertung der Wirksamkeitsbelege durch die MHRA und die Kava EWG

Die EWG der britischen Gesundheitsbehörde kommt hinsichtlich der Wirksamkeitsbelege zu folgendem Schluß:

„Having reviewed the clinical trial data, the EWG considered that there was marginal evidence of efficacy in the treatment of anxiety and stress using the high doses of kavalactones (210mg), and insufficient data to support the UK-licensed indications of bladder discomfort and discomfort in the upper abdomen. There was also a lack of data supporting the efficacy of Kava using the lower dose of 120mg kavalactones. The additional data provided by the herbal sector at the request of the EWG did not include significant new evidence for the efficacy of Kava. The new studies provided involved specific extract products, so the results could not be generalised to all Kava products.

The efficacy data was discussed and considered by the EWG, but did not have a significant impact on the overall assessment of safety, which is the primary issue in relation to unlicensed products.“

7) Alternative risikomindernde Maßnahmen

Die Anwendbarkeit und mögliche Effektivität anderer risikomindernder Maßnahmen unterhalb einer Marktrücknahme wurde im bisherigen Verfahren ausführlich diskutiert, neue Aspekte wurden bis jetzt nicht vorgetragen.

Grundsätzlich ist anzumerken, dass bei Arzneimitteln, für die es - zumindest bei der vorgeschlagenen Dosierung - derzeit keine ausreichenden 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 der im Rahmen des Verfahrens eingereichten Vorschläge sind wir aus folgenden Gründen der Auffassung, dass von den einzelnen Maßnahmen keine ausreichende Risikosenkung zu erwarten ist:

a) Unterstellung unter die Verschreibungspflicht

Eine Verschreibungspflicht ist in bestimmten Fällen wirksam, hier aber nicht hinreichend, weil der verordnende Arzt nicht mit genügender Sicherheit vorhersehen kann, welcher Patient gefährdet ist und deshalb von der Therapie ausgeschlossen werden muß. Der von den pU häufig zitierte Prof. Teschke hat in mehreren Publikationen darauf hingewiesen, dass die Kava-Kava-induzierten Leberreaktionen zu denen gehören, die gerade nicht vorhergesagt werden können. Ein wichtiger Grund hierfür ist, dass der genaue Mechanismus der hepatotoxischen Wirkung von Kava-Kava nicht geklärt ist. Eine Komponente der Unsicherheit in dieser Hinsicht dürfte auch sein, dass es unter immunologischem Aspekt bei einer früheren Kava-Kava-Einnahme zu einer Erstexposition mit Initiierung einer noch asymptomatischen Immunantwort gekommen sein kann und dass bei einer Re-Exposition eine allergisch-hepatotoxische Reaktion folgen kann.

b) Indikation „Depression“ streichen

„Depression“ ist keine aufrecht zu erhaltende Indikation mehr. 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 zugelassene Indikation, sondern in vielen Fällen eine Kontraindikation, so dass hier kein Potenzial mehr für eine Risikosenkung besteht.

c) Begrenzung der Maximaldosis auf 120 mg Kavalactone/Tag

Außer bei wenigen Präparaten, die aber in den von uns aufgeführten Fällen von schwerer Hepatotoxizität offenbar nicht angewandt worden sind, war die Tagesdosis immer schon auf höchstens 120 mg Kavapyrone begrenzt. Überschreitungen der empfohlenen Maximaldosen sind auch bei der Beurteilung schädlicher Wirkungen im Sinne von §§ 5, 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG relevant, da der in größerem Umfang praktizierte Fehlgebrauch noch zum bestimmungsgemäßen Gebrauch im Sinne dieser Vorschriften zählt. Die formale und strenge Begrenzung der Maximaldosis auf 120 mg/Tag in den Produktinformationen würde aber kein effektives Mittel zur Gefahrenabwehr darstellen. Davon abgesehen sind schwere lebertoxische Reaktionen auch bei Tagesdosen aufgetreten, die bei oder unter 120 mg Kavalactonen lagen.

d) Leberfunktionstests vor Therapiebeginn

Wie die Einzelfallberichte und die gutachterliche Stellungnahme vom Prof. Teschke zeigen, müssen die Leberfunktionswerte nicht prädiktiv für UAW sein, die unter Kava-Kava-Medikation auftreten können. Dies gilt insbesondere für Patienten, die nach vorausgegangenem Allergisierung bei Vorexposition gefährdet sind.

Der Vorhalt, das BfArM hätte durch seinen Bescheid vom Juni 2002 die Entscheidung des Verordnungsgebers, Kava-Kava-haltige Präparate unter Verschreibungspflicht zu stellen, „konterkariert“, ist unbegründet. Die Unterstellung eines Stoffes unter Verschreibungspflicht ist keineswegs eine Maximalmaßnahme, die nicht übertroffen werden darf, und zwar selbst dann nicht, wenn neue Daten oder weitere Analysen ein insgesamt ungünstiges Nutzen-Schaden-Verhältnis annehmen lassen und dafür sprechen, über die minderschwere Maßnahme hinaus zu gehen. Im Fall Kava-Kava-haltiger Arzneimittel war die Entscheidung, diese Arzneistoffe unter Verschreibungspflicht zu stellen, ein notwendiger Schritt zum raschen und vorsorglichen Patientenschutz.

Die Kava-EWG der britischen Behörde kommt diesbezüglich zu folgendem Ergebnis:

„Although risk minimisation measures are extremely useful tools when used appropriately, the EWG agreed that none of the proposed risk minimisation proposals were supported by sufficient evidence to suggest that they would enable the safe use of Kava.

The EWG did not consider there to be sufficient evidence to support the safe use of any specific products or doses of Kava.

Further research is required before it could be determined which cultivars or source material, if any, could potentially be considered safe for use in medicinal products. No

evidence has been provided to suggest that the proposed warnings to be included on Kava-containing products would reduce the occurrence or severity of hepatic adverse reactions. Therefore, the EWG considered that label warnings could not adequately protect public health.

The EWG considered that there was insufficient evidence to support the safe use of Kava under the supervision of herbal practitioners or to change the legal status of Kava to permit availability of unlicensed products under POM or P safeguards at this time.“

8) Therapeutische 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, im Gegensatz zu Kava-Kava-haltigen Arzneimitteln, in mehreren klinischen Studien gut untersucht und belegt worden. Diese Wirkstoffe sind in Deutschland zugelassen und stehen zur Verfügung. Bei einem Widerruf der Zulassungen Kava-Kava-haltiger Arzneimittel wird keine Versorgungslücke für 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 hoch ist, liegen dem BfArM nur etwa 65 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 Transaminasenaktivität, der γ GT-Aktivität 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.

9) Zusammenfassende Bewertung

Das BfArM hält weiterhin seine Position aufrecht, der zufolge das Nutzen-Schaden-Verhältnis für Kava-Kava-Produkte incl. Kavain-haltigen Produkten so lange als ungünstig anzusehen ist, wie keine überzeugenden, hinreichenden Wirksamkeitsbelege bei der empfohlenen Dosierung und in der laut Monographie empfohlenen Indikation vorgelegt worden sind. Die tragenden Elemente dieser Position sind, dass

- bei Monographie-konformer Dosierung bis 120 mg Tagesdosis Kavapyrone das Risiko für Leberschädigungen zwar geringer, aber immer noch deutlich vorhanden ist, während die derzeit vorhandenen Wirksamkeitsbelege für Indikationen entsprechend der Monographie der Kommission E angesichts aktueller Anforderungen an Studiendesigns und -ergebnisse für die Feststellung eines günstigen Nutzen-Schaden-Verhältnisses nicht

- ausreichen,
- bei Dosierungen oberhalb von 120 mg pro Tag zwar ein gewisser Anhalt für Wirksamkeit in den beanspruchten Indikationen besteht, aber das Risiko für das Auftreten von Leberschäden 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 belegt wurde, so dass auch hier derzeit von einem ungünstigen Nutzen-Schaden-Verhältnis auszugehen ist, und dass
 - wirksame Alternativen für die gleichen, der Monographie der Kommission E entsprechenden Indikationen zur Verfügung stehen, bei denen die Anwendungsrisiken relativ gering und anders geartet sind (z. B. Benzodiazepine) und durch die bestehende Verschreibungspflicht tatsächlich erwiesenermaßen gut kontrolliert werden.

Die Kava-EWG der britischen Behörde kommt zu folgendem abschließenden Ergebnis:

„CONCLUSIONS

After considering all of the available evidence, the EWG concluded that the prohibition of Kava in unlicensed medicines remains the most appropriate measure to protect public health. The prohibition continues to be necessary in the interests of safety and no changes to the Prohibition Order (Statutory Instrument 2002 No. 3170) were proposed.”

Der o. g. Bericht der WHO zu Risiken im Zusammenhang mit der Einnahme Kava-Kava-haltiger Produkte (Assessment of the risk of hepatotoxicity with kava products) weist zusammenfassend neben verschiedenen Empfehlungen insbesondere darauf hin, dass die Verwendung von ethanolischen und acetonischen Kava-Extrakten für die Verwendung in Arzneimitteln vermieden werden sollte.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die unter der Anwendung von Kava-Kava Präparaten aufgetretenen hepatotoxischen Effekte ein erhebliches gesundheitliches Risiko darstellen. Diesem Risiko steht keine ausreichend belegte, angemessene therapeutische Wirksamkeit in den beanspruchten Indikationen und den verwendeten Dosierungen gegenüber. Andererseits bestehen therapeutische Alternativen, deren Wirksamkeit in den hier in Frage stehenden Anwendungsgebieten erwiesen ist und deren lebertoxisches Potenzial offensichtlich geringer ist. Daher bewertet das BfArM das Verhältnis zwischen potenziellem Nutzen und Risiko der Anwendung Kava-Kava-haltiger Arzneimittel als ungünstig.

Angesichts der Art und Größe des Risikos für das Auftreten 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 Inverkehrbringen weiterhin nicht für vertretbar gehalten. Vielmehr müssen die Patienten vor den Gefahren, die mit einer Einnahme Kava-Kava-haltiger Arzneimittel verbunden sind, geschützt werden. Dazu ist ein Widerruf der Zulassungen anzuordnen. Ein weiteres Ruhen der Zulassungen als minderschwere Maßnahme ist nicht mehr vertretbar, da nicht erkennbar ist, dass weitere Untersuchungen zur möglichen Aufklärung der festgestellten Risiken sowie zum Beleg der Wirksamkeit von Kava-Zubereitungen weder mit niedrigen (120 mg/Tag) noch mit höheren Dosen eingeleitet wurden oder geplant sind.

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 den Verkauf der Arzneidroge selbst 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 angeordneten 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