Nachrichtlich:

Stufenplanbeteiligte

An

Pharmazeutische Unternehmer

- siehe Verteiler -

Abwehr von Arzneimittelrisiken,
Anhörung , Stufe II

7171-A-30646
67918/00 -3390 8.11.01

hier: Kava-Kava (Piper methysticum)-haltige und Kavain-haltige Arzneimittel, einschließlich homöopathischer Zubereitungen mit einer Endkonzentration bis D6.

Arzneimittel siehe Anlage

Sehr geehrte Damen und Herren,

Sie erhalten hiermit im Rahmen einer schriftlichen Anhörung nach dem Stufenplan Gelegenheit zur Stellungnahme innerhalb von 4 Wochen nach Zugang dieses Schreibens zu folgendem Sachverhalt und den vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für erforderlich gehaltenen Maßnahmen (in 2facher Ausfertigung).

Auf der Basis der hier vorliegenden Unterlagen und Erkenntnisse hält es das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte nicht für vertretbar, die o. g. Arzneimittel weiterhin in den Verkehr zu bringen, 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. Es ist daher beabsichtigt, die Zulassungen für die o.g. Kava-Kava (Piper methysticum)-haltigen und Kavain-haltigen Arzneimittel zu widerrufen.

Begründung:
Kava-Kava- oder Kavain-haltige Arzneimittel können offenbar hepatotoxische Reaktionen auszulösen, deren Schwere über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgeht und denen keine hinreichend belegte therapeutische Wirksamkeit gegenübersteht.

Dem BfArM liegen 24 Spontanberichte über Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen mit Leberbeteiligung vor. Unter ihnen befinden sich Meldungen über gravierende hepatotoxische Wirkungen bis hin zu Leberversagen, (cholestatische) Hepatitis oder Leberzirrhose. Der Zusammenhang mit der Kava-Kava- oder Kavain-haltigen Arzneimittelgabe wird vom BfArM in achtzehn dieser Fälle als wahrscheinlich oder möglich eingestuft. In einem Fall verlief die unerwünschte Wirkung an der Leber tödlich.

In fünf Fällen wurden diese Reaktionen ohne Komedikation und nach Einnahme von Arzneimitteln beobachtet, die nur den wirksamen Bestandteil Kava-Kava oder Kavain als

Reinsubstanz enthalten. Zwei Berichte waren wegen fehlender klinischer Angaben nicht bewertbar.

Auch in Fällen einer Komedikation mit anderen Mitteln wurde das Kava-Kava-haltige Arzneimittel als auslösendes Arzneimittel angesehen. Serologische Untersuchungen auf Hepatitis-Antikörper waren, soweit durchgeführt, in allen Fällen negativ.

Drei dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme Kava-Kava- oder Kavain-haltiger Arzneimittel, die eine Lebertransplantation erforderlich machten, wurden auch in der Fachliteratur berichtet[1; 2; 3].

In einem Fall handelte es sich um eine 60-jährige Patientin mit akutem Leber- und Nierenversagen, die unter dem klinischen Bild progredienter Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und Ikterus stationär aufgenommen worden war. Eine Leberbiopsie zeigte das Bild von ausgedehnten hepatozellulären Nekrosen mit intrahepatischer Cholestase.

Der zweite Fall betrifft eine 22-jährige Patientin, bei der eine Lebertransplantation nach fulminantem Leberversagen erforderlich wurde. Sie hatte 4 Monate lang täglich 240 mg Kavapyrone eingenommen, was laut Monographie der Kommission E zu Piperis mystici rhizoma (BAnz. Nr. 101 vom 1.6.1990) dem Zweifachen der in Deutschland zugelassenen Tagesdosierung (120 mg) entspricht. Die histologische Untersuchung der Leber der Patientin zeigte ein stark verkleinertes Organ mit ausgeprägter Nekrose und Parenchymzerstörung.

Der dritte Fall betrifft eine 50-jährige Patientin, die mit Ikterus und erhöhten Leberenzymaktivitäts- und erhöhten Bilirubin-Werten stationär aufgenommen wurde. Sie hatte sieben Monate lang täglich 60 mg Kavapyrone eingenommen. Als Komedikation wurden ein Sulfonyharnstoffpräparat und ein Östrogenpräparat angegeben. Bei einer ersten Leberbiopsie zeigte sich eine Lebernekrose bei 45 % der Zellen, bei einer zweiten Biopsie fand man nur noch 15 % erhaltene Leberzellen mit fortdauerndem toxischem Leberschaden. Bei weiterer Verschlechterung des Zustandes wurde eine Lebertransplantation erforderlich.

Über einen publizierten Fall aus Deutschland mit erfolgter Reexposition wird in der Literatur mit ausführlicher Fallbeschreibung berichtet[4]. Es handelt sich um eine Patientin mit einer akuten nekrotisierenden Hepatitis und erhöhten Leberenzymaktivitäten nach der Einnahme eines Kava-Kava-haltigen Arzneimittels. Es bestand der Verdacht auf eine medikamentös-toxische Hepatitis und nach Absetzen dieses Arzneimittels kam es zu einer Rückbildung der erhöhten Werte. Der Verdacht eines ursächlichen Zusammenhanges mit der Kava-Kava-Behandlung wurde dadurch gestärkt, dass die Patientin bereits vorher eine ähnliche Reaktion auf ein Kava-Kava-haltiges Arzneimittel, allerdings in Kombination mit anderen Arzneimitteln, gezeigt hatte. Es ist somit von einer positiv ausgefallenen Reexposition auszugehen. Die Reexposition erfolgte mit einem Monopräparat, andere Medikamente wurden nicht eingenommen. Neben diesem Fall liegt dem BfArM auch ein Spontanbericht vor, in dem nach einer mehrere Jahre zurückliegenden Kava-induzierten Hepatitis bei Reexposition ein histologisch gesichertes Rezidiv einer nekrotisierenden Hepatitis dokumentiert ist.

---

1 Brauer R B, Pfab R, Becker K, Berger H, Stangl M: Fulminantes Leberversagen nach Einnahme des pflanzlichen Heilmittels Kava-Kava. Poster/Abstract, 12. Workshop für experimentelle und klinische Lebertransplantation und Hepatologie, Wilsede, 28.06. - 30. 06. 2001

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

3 Saß M, Schnabel S, Kröger J, Liebe S, Schareck W D: Akutes Leberversagen durch Kava-Kava – eine seltene Indikation zur Lebertransplantation. 12. Workshop für experimentelle und klinische Lebertransplantation und Hepatologie, Wilsede, 28.06. - 30. 06. 2001

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

In der Schweiz liegen vier Spontanberichte über Leberschäden (in drei Fällen histologisch gesichert) im Zusammenhang mit der Einnahme Kava-Kava-haltiger Arzneimittel vor[5]. Der Zusammenhang dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung mit einer Kava-Kava-Behandlung wurde von der IKS (Interkantonale Kontrollstelle der Schweiz) in zwei Fällen als „wahrscheinlich“ beurteilt. In den beiden anderen Fällen wurde die Kausalität eines Zusammemhanges mit der Kava-Kava-Behandlung als „möglich“ eingeschätzt, da auch die Komedikationen als auslösend mit in Betracht zu ziehen waren. Einer dieser Fälle[6] wurde in der Fachpresse publiziert. Er betraf einen 50-jährigen Mann, der mit Gelbsucht und Ermüdung, dunkler Hautfarbe und dunklem Urin stationär aufgenommen wurde. Die Laborwerte zeigten eine Erhöhungen der Leberenzymaktivitäten und Bilirubinkonzentrationen. Im weiteren Verlauf folgte ein Leberversagen, welches eine Lebertransplantation erforderlich machte. Die histologische Untersuchung der Leber dieses Patienten zeigte ein atrophisches Organ mit schwerer hepatozellulärer Nekrose.

Der Mechanismus dieser unerwünschten Wirkungen ist nicht bekannt. Nach dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse wird von einer dosisabhängigen toxischen Arzneimittelreaktion[7];[8] ausgegangen. Die oben beschriebenen schwerwiegenden hepatotoxischen Reaktionen sind histologisch als toxische Arzneimittelreaktionen gesichert.

Die Art der Aufbereitung der Ausgangsstoffe und die Herstellungsmethode der Kava-Extrakte scheint dabei keinen bestimmenden Einfluss auf die Art und Schwere der unerwünschten Reaktionen zu haben. Es ist zur Zeit nicht bekannt, ob die als wirksam angesehenen Inhaltsstoffe (Kavapyrone), oder andere, ebenfalls in dem pflanzlichen Extrakt von *Piper methysticum* enthaltene Bestandteile wie Chalkone, Zimtsäurederivate[9] oder (beta-) Sitosterol[10] für die unerwünschten Wirkungen verantwortlich sind. Ebenso wenig kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt ein Grenzwert, von dem an mit einem Auftreten der obengenannten unerwünschten Reaktionen nicht mehr gerechnet werden muß, für eine bestimmte Drogenmenge oder einen der Inhaltsstoffe festgelegt werden. Unerwünschte Wirkungen mit schweren Leberschäden sind nicht nur bei erhöhter, nicht der Monografie der Kommission E entsprechenden Dosierung, sondern auch bei der empfohlenen Dosierung von 60 - 120 mg Kavapyrone/Tag beschrieben worden. Nach Auffassung der Kommission D liegt die geringste Konzentration, bei der noch mit lebertoxischen Reaktionen gerechnet werden muß, bei einer Verdünnungsstufe entsprechend D6.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass nach derzeitigem Erkenntnisstand der begründete Verdacht besteht, dass Kava-Kava- und Kavain-haltige Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen und denen eine adäquate Wirksamkeit in den beanspruchten Anwendungsgebieten nicht gegenübersteht. Die vorgesehenen Maßnahmen werden für erforderlich gehalten um Patienten vor den Risiken, die mit einer Einnahme Kava-Kava-haltiger Arzneimittel verbunden sind, zu schützen.
Die vorgesehenen Maßnahmen gründen sich auf §30 Abs. 1 Satz 1 i. V. m. §25 Abs. 2 Nr. 5, §39 Abs. 1 und Abs. 2 Nr. 4 des Arzneimittelgesetzes (AMG) vom 24.8.1978 (BGBl. I S 2445-2448), zuletzt geändert durch das 10. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes

---

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

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

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

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

9 Hänsel: Kava-Kava (Piper methysticum G. FORSTER) in der modernen Arzneimittelforschung. Zeitschrift für Phytotherapie 17/3 (1996)180+183-194

10 Bräuer H; Schomann C:Verträglichkeit von beta-Sitosterin aus Hypoxis rooperi bei Patienten mit eingeschraenkter Leberfunktion. Fortschritte der Medizin 96/15(1978) 833-34

vom 4. Juli 2000 (BGBl. I Nr. 31, S. 1002). Die Risikobewertung und die Maßnahmen gelten auch für auch diejenigen homöopathischen Arzneimittel, die nach § 38 Abs. 1 Satz 3 AMG in Mengen bis zu 1000 Packungen in einem Jahr in den Verkehr gebracht werden. Ausgenommen von den vorgesehenen Maßnahmen sind Arzneimittel, in denen die Konzentration der Kava-Kava- oder Kavain-Zubereitung geringer ist, als es der homöopathischen Verdünnungsstufe von D6 entspricht.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. U. Hagemann