

Kava-Kava

Tragödie einer Fehlbeurteilung

Dieter Loew und Wilhelm Gaus

Ein kalter Wasserauszug von Kava-Kava-Wurzelstock wird seit Jahrhunderten traditionell auf den Inseln des Pazifiks bei religiös-zeremoniellen und sozialen Anlässen getrunken. Das nichtalkoholische Getränk wirkt erfrischend, entspannend, angst- und aggressionslösend sowie muskelrelaxierend ohne das Bewusstsein und das Denkvermögen negativ zu beeinflussen. Bereits Anfang des 19. Jahrhunderts sollen verschiedene pharmakologische Wirkungen beschrieben worden sein, aber erst in den 50er und 60er Jahren des 20. Jahrhunderts befasste man sich gezielt mit den wirksamkeitsbestimmenden Fraktionen, der pharmakologischen, klinisch-pharmakologischen und klinischen Wirkung von Kava-Extrakten bzw. einzelnen Kavalactonen (1–4). Die zentralen und peripheren Effekte sprachen für ein pflanzliches Anxiolytikum als sinnvolle Alternative zu den Benzodiazepinen.

Basierend auf 24 Spontanberichten über Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) mit Leber-

beteiligung zu Kava-Mono- bzw. -Kombinationspräparaten wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 8.11.2001 ein schriftliches Anhörungsverfahren (Stufenplanverfahren) der Stufe II eingeleitet mit der Feststellung, dass nach derzeitigem Erkenntnisstand der begründete Verdacht besteht, dass Kava-Extrakte 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.

Am 14.6.2002 erfolgte der Widerruf von Kava-Extrakten und Kavain-haltigen Arzneimitteln mit sofortiger Wirkung nach § 30 Abs. 3 Satz 2 AMG und sofortiger Rückruf nach § 69 Abs. 1 Satz 2 Nr. 4 und Satz 3 AMG (5), da dem BfArM insgesamt 39 spontan gemeldete Verdachtsfälle von UAW mit Leberbeteiligung, davon drei mit tödlichem Ver-

lauf, vorliegen. »Das Spektrum der hepatotoxischen Wirkungen reicht von passager erhöhten Leberenzymwerten mit Gelbsucht über cholestatische und nekrotisierende Hepatitiden bis zu Leberkoma mit Leberzerfall und notwendiger Lebertransplantation. Etwa die Hälfte der Fälle ist gut, die andere für eine detaillierte Bewertung nicht ausreichend dokumentiert.« (55). Im Widerrufbescheid sind von den 24 Fällen des Anhörungsverfahrens nur 18 aufgeführt.

Aufgrund eigener Ermittlungen kommen wir auf insgesamt 41 Fälle mit unerwünschter Wirkung (vgl. Tab. 4). In den nachfolgenden Ausführungen wird geprüft, ob und inwieweit der Nutzen von Kava-Extrakten belegt ist und inwieweit ein Risiko besteht, das einen sofortigen Widerruf der Verkehrsfähigkeit rechtfertigt.

Vergleich traditioneller und industrieller Kava-Zubereitungen

Folgt man den Angaben der traditionellen Herstellung von Kava-Zubereitungen, dann wird durch Verreiben des gereinigten, entrindeten und kleingeschnittenen Kava-Wurzelstocks (ca. 30g) und Extraktion mit kaltem Wasser (ca. 300 ml) ein wässriger Auszug hergestellt. Demgegenüber werden Kava-Extrakte industriell durch Extraktion mit Ethanol oder Aceton produziert. Interessant sind in diesem Zusammenhang Untersuchungen (6, 7, 8) zu Gehalt und Zusammensetzung an Inhaltsstoffen des Kava-Trankes aus traditioneller Herstellung zu den ethanolschen und acetonischen Auszügen. Der aus 10g Drogenpulver mit 100 ml Wasser hergestellte wässrige traditionelle Extrakt enthält 71,6 mg Kavapyrone, das sind umgerechnet auf 300 ml Tagesdosis 210 mg Kavapyrone, während der Gehalt an Kavapyronen im ethanolschen 68,3 bis 119,2 mg bzw. im acetonischen Extrakt 68,3 mg pro Einzeldosis beträgt und damit deutlich niedriger ist als im traditionellen Kava-Trank.

Im Verteilungsmuster der einzelnen Kavapyrone sind wässriger, ethanolscher und acetonischer Auszug, von

Zusammenfassung

Ein kalter wässriger Auszug aus Kava-Kava-Wurzelstock wird seit Jahrhunderten traditionell wegen seiner angst- und aggressionslösenden Wirkung auf den Inseln des Pazifiks in vernünftigen Mengen ohne hepatotoxische Wirkungen getrunken. Im Verteilungsmuster der Kavapyrone sind wässriger und industriell hergestellter ethanolscher und acetonischer Auszug weitgehend vergleichbar. In klinisch-pharmakologischen Studien unterscheiden sich Kava-Extrakte im Wirkprofil von den Benzodiazepinen. Klinischen Studien, die nach GCP-Richtlinien durchgeführt wurden, belegen die Wirksamkeit ausreichend. Nach Auswertung der berichteten hepatotoxischen Fälle ist das im Widerruf mit Sofortvollzug seitens des BfArM aufgeführte Risiko nicht nachvollziehbar, weshalb die Kommission E klare Empfehlungen zur Anwendung von Kava-Kava-Extrakten ausgesprochen hat.

natürlichen Schwankungen abgesehen, weitgehend vergleichbar. Acetonische und ethanolische Extrakte unterscheiden sich lediglich in mitextrahierten Begleitstoffen. So enthält der Aceton-Extrakt ca. 70% Kavapyrone mit ca. 30% Begleitstoffen und der Ethanol-Extrakt 40–60% Kavapyrone mit einem höheren Anteil an zusätzlichen Substanzen. Berücksichtigt man den jahrhundertelangen traditionellen Genuss des Kava-Trankes in einer sogar höheren Tagesdosis bei spärlichen Mitteilungen über toxische Risiken und die qualitativ sowie quantitativ ähnliche Zusammensetzung der verfügbaren Kava-Extrakte, so bedarf es der Klärung der hepatotoxischen Ursache und des möglichen kausalen Zusammenhangs durch die Einnahme von Kava-Extrakten. Der Ethnobotaniker Paul Alan Cox (9) weist die Kritik hinsichtlich der Hepatotoxizität zurück. Seine Forschungsarbeiten im Südpazifik, wo die Droge regelmäßig konsumiert wird, hätten keine Hinweise auf ein erhöhtes Lebererkrankungsrisiko ergeben.

Zum pharmakologischen Wirkprofil von Kava-Kava-Extrakten

Grundsätzlich gehören zur Beurteilung eines Arzneimittels Unterlagen zum pharmakologischen Wirkprofil. Dies geht u.a. aus der allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelpflichtlinien vom 5. Mai 1995 hervor (10), wo es heißt: *»Einerseits muß diese Untersuchung die Wirkung hinreichend beschreiben, die die Grundlage für die empfohlene praktische Anwendung bilden. Dabei müssen die Ergebnisse in quantitativer Form (Dosis-Wirkungs-Kurve, Zeit-Wirkungs-Kurve usw.) möglichst im Vergleich zu Stoffen mit gut bekannter Wirkung beschrieben werden«.* Auch der § 22 Abs. 2 Satz 1 AMG 2 (5) fordert im Rahmen der Zulassung u.a. *»die Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Versuche (pharmakologisch-toxikologische Prüfung)«.* Aus den zahlreichen experimentellen Arbeiten (1–4, 11) der letzten Jahrzehnte geht das besondere und von

den Benzodiazepinen abweichende pharmakologische Wirkprofil hervor. Danach unterscheiden sich Kava-Extrakte in der anxiolytischen Wirkung deutlich von Benzodiazepinen mit folgenden Effekten (8):

- ▶ **narkosepotenzierend:** Hypnotisch-narkotisch mit Narkotika, allein jedoch nicht narkotisch, allenfalls sedierend;
- ▶ **sedierend:** Dosisabhängige Hemmung der Spontanmotilität, Abnahme depressorischer Wirkung auf kortikale Aktivierungssysteme und limbische Areale, Dämpfung emotionaler Erregbarkeit, aggressionslösend, Steigerung der Stimmungslage, entspannend;
- ▶ **spasmolytisch:** Auf isolierte glattmuskuläre Organe, Ileum, Uterus;
- ▶ **antikonvulsiv:** Strychnin-, Pentetrazol-, Pikrotoxinkrämpfe;
- ▶ **muskelrelaxierend:** Dämpfung des α -, β -spinalmotorischen Systems, ähnlich Mephenesin, Verminderung postsynaptischer Sensitivität am Muskel, Abnahme des Muskeltonus, der Spontanmotilität, nicht curareartig;
- ▶ **analgetisch, lokalanästhetisch:** Analgetisch, unabhängig von Sedation und Muskelrelaxation, durch Naloxon nicht antagonisierbar, lokalanästhetisch schwächer als Cocain, Procain.

Nach den experimentellen Daten besteht an der anxiolytischen Wirkung kein Zweifel. Sie bildeten die Grundlage für die in der Monographie der Kommission E (12) formulierte empfohlene praktische Anwendung: *»nervöse Angst-, Spannungs- und Unruhezustände«.*

Zur Toxikologie von Kava-Kava-Extrakten

Ziel von präklinischen toxikologischen Untersuchungen ist das Erfassen von gefährlichen oder unerwünschten toxischen Wirkungen, die im vorgesehenen Anwendungsgebiet beim Patienten auf-

treten können. Diese sind in nationalen und internationalen Richtlinien, unabhängig, ob es sich um chemisch definierte Substanzen oder pflanzliche Extrakte handelt, festgelegt und umfassen ein breites Spektrum mit einer umfangreichen Dokumentation (10, 13). Entsprechende Daten liegen von einem acetonischen und ethanolischen Extrakt vor, auf die nachfolgend eingegangen werden soll.

Die LD₅₀ eines Kava-Extraktes (Extraktion Aceton-Wasser 11–20:1, eingestellt auf 70% Kavalactone) betrug bei der Maus und Ratte nach p.o. Applikation > 1500 mg/kg KG und nach i.p. Gabe > 360 mg/kg KG (11). Die akut aufgetretenen Reaktionen waren dosisabhängig und äußerten sich in Verminderung der Spontanmotilität, Ataxie, Sedation, Seitenlage mit verminderter Reflexerregbarkeit, Bewusstlosigkeit und Tod durch Atemlähmung. Nach wiederholter p.o. Gabe des gleichen Kava-Extraktes an Sprague-Dawley-Ratten (20, 80 und 320 mg/kg KG/Tag) und Beagle-Hunde (8, 24 und 60 mg/kg KG/Tag) über 26 Wochen traten im geprüften Dosisbereich keine substanzbedingten Todesfälle auf. Bei den hohen Dosen wurden histopathologisch geringfügige Veränderungen im Lebergewebe (zentrilobuläre Hypertrophie) und in den Nieren der Ratte hyaline Tröpfchen und Epithelpigmentierung der proximalen Tubuli festgestellt. Von der Ratte wurden 20 mg/kg KG/Tag und vom Hund 24 mg/kg KG/Tag symptomlos (no effect level) vertragen (11).

Die Mutagenität des gleichen acetonischen Extraktes wurde im Ames-Test an den *Salmonella-typhimurium*-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA 1538 mit und ohne metabolische Aktivierung (Rattenleber-S9-Mix) mit Dosen bis zu 2,5 mg/Platte untersucht. Die höchste Dosis war toxisch. Der Extrakt erhöhte nicht die Revertanzahl und ergab keinen Hinweis auf Mutagenität. Auch im Mikronukleus-Test an der Maus wurde nach Dosen von 150, 300 und 600 mg/kg KG die Inzidenz an mikrokernhaltigen polychromatischen Erythrozyten im Vergleich zum Lösungsmittel nicht erhöht (11) im Gegensatz

Tabelle 1: Humanpharmakologische Untersuchungen mit normierten Kava-Kava-Extrakten (↑ erhöht, ↓ erniedrigt)

Autor, Jahr	Fälle (n)	Dosis, Dauer	Zielgrößen	Ergebnisse
Herberg 1991	40	Laitan 3 x 100 mg/Tag Plazebo 15 Tage	Orientierung, Reaktion auf Reize, in Auswahl-situation unter Stress, Konzentration, motorische Koordination, Vigilanz	Laitan: kein Einfluss auf Reaktionsfähigkeit, Vigilanz, Orientierung, motorische Koordination, Konzentration, Befinden, Leistungsvermögen
Herberg 1993	18	Laitan 3 x 100 mg/Tag Plazebo über 8 Tage 0,5% Blutalkohol	Orientierung, Konzentration, Reaktion auf Reize in Auswahl-situation unter Stress, motorische Koordination, Vigilanz	Laitan und Plazebo: kein Unterschied auf zusätzliche Alkoholgabe, keine die Alkoholkwirkung übersteigenden Leistungsstörungen
Herberg 1996	18	Antares 2 x 120 mg/Tag Bromazepam 2 x 4,5 mg/Tag 14 Tage,	Orientierung, Konzentration, Reaktion auf Reize in Auswahl-situation unter Stress, motorische Koordination, Vigilanz	Im Gegensatz zu Bromazepam unter Antares allein kein Einfluss auf Vigilanz, Stress-toleranz, motorische Koordination
Johnson et al. 1991	6	Laitan 3 x 100 mg/Tag (1 Woche) Laitan 3 x 200 mg/Tag (1 Woche) Plazebo 28 Tage, inkl. Wasch-out und Plazebophase	Quantitatives EEG, evozierte Potenziale, psychometrische Tests zur Beurteilung kognitiver Leistung, Emotionen und des allgemeinen Persönlichkeitsbereichs	β-, insbes. β ₂ -Welle ↑, α-Aktivität ↓, Delta/Theta-Aktivität unbeeinflusst, nicht sedierend, hypnotisch, Informationsverarbeitung ↑, emotionale Stabilität ↑, Aktiviertheit ↑
Emser et al. 1991	6	Laitan 3 x 50 mg/Tag Laitan 3 x 100 mg/Tag Plazebo 4 Tage,	Polygraphisches Schlaf-EEG, Spindeldichte, Schlafstadien, Elektrookulogramm, Elektromyogramm, Schlafqualität, Befinden	Einschlaf-, Slow-Wave-Sleep-, REM-Latenz ↓, Schlafstadium 1 ↓, Stadium 3 u. 4 ↑, REM-Schlaf unbeeinflusst, Schlafqualität verbessert
Münste et al. 1993	12	Laitan 3 x 200 mg/Tag über 5 Tage Oxazepam 1 x 15 mg vor, und 1 x 75 mg am Test Plazebo	Verhaltensparameter, ereigniskorrelierte Hirnpotenziale, visuelles Suchexperiment, Worterkennungsexperiment, Zahlensymboltest, Zahlennachsprechttest	Laitan ↑ gegenüber Plazebo und Oxazepam die Amplitude parietaler N1, frontaler N2, posterioren kontralateralen N2, okzipitalen P3, ↑ zerebrale Informationsverarbeitung, Leistung ↑
Geßner et al. 1994	12	Antares 1 x 120 mg 1 x 10 mg Diazepam Plazebo	Quantitatives EEG, Vigilanz-EEG, Flimmerverschmelzungsfrequenz Mehrfachwahlreaktionstest, Pauli-Test, Reaktionszeit	Antares: Delta/Theta-Aktivität ↑, α-Aktivität ↓; Diazepam: Delta/Theta-, α-Aktivität ↓, β-Aktivität ↑; Antares: Reaktionszeit ↓, Leistung stabilisiert

zur Positivkontrolle (Cyclophosphamid 80 mg/kg KG).

Der ethanolische Kava-Extrakt Kava-sedon® wurde Ratten über 3 bzw. 6 Monate im Futter (0,01% bzw. 0,1%) verabreicht. In der 3-Monats-Studie traten keine Todesfälle, keine Gewichtsveränderungen sowie keine hämatologischen bzw. blutchemischen Veränderungen insbesondere bei den Leberenzymen auf. Makroskopisch waren die untersuchten Organe bez. der Organengewichte unauffällig; an einzelnen Leberläppchen wurde eine leichte ödematöse Schwellung und eine lymphozytäre Infiltration des portalen und biliären Gewebes und in den Glomerula bzw. dem Nierengewebe eine leukozytäre und lymphozytäre Infiltration bei Kontrollen und Behandlungsfällen registriert (14). Ähnlich unauffällig waren die blutchemischen, laborchemischen, makroskopisch und histologischen Befunde nach 6-monati-

ger Fütterung mit dem gleichen Extrakt (14).

Die Zytotoxizität von ethanolischem und acetonischem Extrakt sowie von sechs Kavalactonen wurde im MTT-Test (3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,4-diphenyltetrazoliumbromid) an Rattenhepatozyten und humanen HepG2-Zellen überprüft (15). Die eingesetzten Extrakte lieferten in beiden Testsystemen keine Anzeichen für eine Hepatotoxizität. Die EC₅₀ lag bei den Rattenhepatozyten weit über 500 µg/ml und konnte an humanen HepG2-Zellen nicht ermittelt werden. Demgegenüber zeigten die sechs Kavalactone an Rattenhepatozyten eine dosisabhängige Zytotoxizität, die an HepG2-Zellen weniger ausgeprägt war. Am toxischsten an Rattenhepatozyten war Kavain mit einem EC₅₀-Wert von 45 µg/ml. Geht man von ca. 20% Kavain im Gesamtextrakt und einer vollständigen Resorption aus, dann er-

rechnet sich bei einer Tagesdosis von 20 mg Kavain eine Plasmakonzentration von 3,33 µg/ml, was einen 13,5fachen Sicherheitsabstand zur EC₅₀ bedeutet. Noch ausgeprägter ist der Sicherheitsabstand für die anderen Kavalactone (15).

Zur humanpharmakologischen Wirkung von Kava-Extrakten

Zur humanpharmakologischen Wirkung von normierten acetonischen und ethanolischen Kava-Extrakten liegen sieben Studien vor (Tab. 1). Das neurophysiologische Wirkprofil des auf 70% Kavalactone normierten acetonischen Kava-Extraktes zeigte bei Probanden im quantitativen EEG gegenüber Plazebo die für Anxiolytika typische Erhöhung des Beta/Alpha-Index mit Abnahme der α-Aktivität, Erhöhung der β-Aktivität und kei-

ne Veränderungen im Delta/Theta-Bereich. Selbst nach der Dosis von 600 mg Kava-Extrakt traten keine sedierenden und hypnotischen Effekte auf (16).

Eine weitere plazebokontrollierte Studie (17) befasste sich mit dem Einfluss von 3 x 50 mg bzw. 3 x 100 mg des normierten acetonischen Kava-Extraktes über drei Tage auf die Schlafqualität. Zielgrößen waren polygraphische Schlaf-EEGs mit Elektromyogramm und Elektrookulogramm, Schlafqualität sowie subjektive Befindlichkeit anhand eines Fragebogens und einer Befindlichkeitstabelle. Nach Einnahme des Kava-Extraktes nahmen Spindeldichte und Tiefschlafanteil zu, der REM-Schlaf blieb unverändert, Einschlaf-, Slow-Wave-Sleep- und REM-Latenzen waren tendenziell verkürzt, das Schlafstadium 1 nahm ab und die Tiefschlafstadien 3 und 4 zu. Ein »REM-Rebound«-Phänomen wurde nach Absetzen von Verum nicht beobachtet.

In einem doppelblinden Cross-over-Design wurden der Einfluss von Oxazepam (1 x 15 mg am Tag vor und 1 x 75 mg am Morgen des Tests) bzw. 3 x 200 mg tägl. des acetonischen Kava-Extraktes gegenüber Plazebo auf Verhaltensparameter und auf ereigniskorrelierte Hirnpotenziale (EKP) geprüft (18). Zielgrößen waren visuelles Suchexperiment für selektive Aufmerksamkeit, Worterkennung als Hinweis für Gedächtnisleistung sowie verschiedene psychometrische Tests. Oxazepam zeigte deutliche Effekte auf die Reaktionszeit und auf die Fehlerrate in der Suchaufgabe, reduzierte die parietalen N1, die frontalen N2, die posterioren kontralateralen N2 und die okzipitalen P3-Komponenten mit signifikanter Verschlechterung der Leistung in psychometrischen Tests. Demgegenüber erhöhte der Kava-Extrakt die jeweiligen Amplituden, hatte keinen Einfluss auf die Reaktionszeit bzw. die korrekt erkannten Zielreize und zeigte eine tendenziell gesteigerte Wortwiedererkennungsrates. Dies betraf sowohl die frühen als auch die späten Komponenten der EKP, d.h. eine Verbesserung der zerebralen Informationsverarbeitung mit Verringerung der Reaktionszeit, eine Verbesserung der Gedäch-

nisleistung und Steigerung der Aufmerksamkeit.

In einer randomisierten, doppelblinden Studie im dreifach Cross-over-Design wurde bei Probanden ein auf 120 mg normierter ethanolscher Kava-Extrakt mit 10 mg Diazepam und Plazebo nach Einmalgabe verglichen (19). Im Vigilanz-EEG waren Diazepam und Kava-Extrakt weder im Zeitverlauf noch in der Topographie identisch. Für Diazepam waren eine Erhöhung der β -Aktivität und eine Abnahme der α - sowie Delta/Theta-Aktivität typisch, während nach dem Kava-Extrakt die β - und relative Delta/Theta-Intensität anstiegen und die α -Aktivität abnahm. In den psychophysiologischen Untersuchungen war die Flimmerverschmelzungsfrequenz, ein Maß für den Wachheitsgrad, erniedrigt und bei Messungen der einfachen Reaktionszeit sowie der komplexen Mehrfachwahl-Reaktionszeit wurden unter dem Kava-Extrakt signifikant bessere Ergebnisse erzielt als unter Diazepam und Plazebo.

Ein auf 70% Kavapyrone normierter acetonischer Extrakt wurde in einer Dosis von 3 x 100 mg/Tag auf sicherheitsrelevante Leistungsveränderungen hinsichtlich Verkehrssicherheit und Arbeitssicherheit u.a. bei einem Blutalkoholspiegel von 0,5‰ getestet (20, 21). Prüfkriterien waren optische Orientierung, Konzentrationsvermögen, Reaktionen auf einfache Reize, Reaktion in Auswahl-situationen, Reaktionsfähigkeit unter Stress, Vigilanz und motorische Koordination. Die varianzanalytische Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied gegenüber Plazebo in den geprüften Leistungsfunktionen, weder zum Ausgangswert noch im Steady-State noch bei einem Blutalkoholspiegel von 0,5‰.

Zur klinischen Wirksamkeit von Kava-Extrakten

Neben diesen o.g. neurophysiologischen und psychophysiologischen humanpharmakologischen Prüfungen liegen Erfahrungsberichte, offene Studien, Anwendungsbeobachtungen sowie pla-

zebo-, bzw. referenzkontrollierte klinische Studien mit ethanolschen, vorrangig aber mit acetonischen Kava-Extrakten vor (22–35). Die Beurteilungskriterien waren vom jeweiligen Anwendungsgebiet abhängig. Beim klimakterischen Syndrom war dies z.B. der Kuppermann-Menopausen-Index (Selbstbeurteilungsskala, Score > 35 ausgeprägte, 20–25 mäßige, 15–20 leichte Beschwerden), die ASI-Skala (Anxiety Status Inventory, Fremdbeurteilungsskala zur Erfassung von Angstzuständen), die Hamilton-Angst-Skala (HAMA), das Depression Status Inventory (DSI), die Clinical-Global-Impression-Skala (CGI) und ein Patiententagebuch. Bei Patienten mit Angst-, Spannungs- und Unruhezuständen nicht psychotischer Genese (gemäß DSM-III-R Agoraphobie, einfache oder soziale Phobie, generalisierte Angst oder Anpassungsstörung mit Angst) wurden z.B. die Hamilton-Angst-Skala (HAMA), die Eigenschaftswörterliste, die Clinical-Global-Impression-Skala, die Erlanger Skala für Angst, Aggression, Spannung (EAAS) sowie die Selbstbeurteilungsskala (SCL-90-R) verwendet.

Zweifelsohne weisen die älteren klinischen Studien hinsichtlich Fallzahl-schätzung, nicht näher nach DSM-III-R bzw. ICD-10 klassifizierten Angststörungen als Einschlusskriterium, Follow-up-Phase und statistischer Auswertung Mängel auf; dennoch dürfen sie nicht pauschal abgelehnt werden, da aus ihnen deutliche Hinweise zur Wirksamkeit bzw. Unbedenklichkeit hervorgehen. Auch das Argument der nicht monographiekonformen Indikation kann nicht akzeptiert werden, da zum Zeitpunkt der Studiendurchführung die Angst nicht nach DSM-III-R oder ICD-10 definiert war, sondern formuliert wurde als Angststörungen z.B. zur Reduktion von Angst und Spannung im Rahmen der Prämedikation nach operativen Eingriffen (25, 26), klimakterische Beschwerden mit Angst und psychovegetativen Störungen (22, 23) bzw. reaktive Angst bei Mitteilung eines suspekten Mammabefundes. Hierbei handelt es sich um typische Indikationen von Benzodiazepinen wie Diazepam, Bromaze-

Tabelle 2: Randomisierte plazebo- bzw. referenzkontrollierte klinische Doppelblindstudien

Autor, Jahr (Lit.)	Extrakt	Fälle (n)	Dosis/Dauer	Indikation	Zielgrößen ¹ , Ergebnisse (* = signifikant)
Kinzler et al. 1991 (27)	Aceton	58	210 mg/d 28 Tage	Angst-, Spannungs-, Erregungszustände	HAMA*, EWL*, CGI*
Woelk 1993 (28)	Aceton	172	210 mg/d 42 Tage	Angst-, Spannungs-, Erregungszustände	HAMA, EAAS, EWL, CGI kein Unterschied zu Oxazepam, Bromazepam
Lehmann et al. 1996 (29)	Aceton	58	300 mg/d 28 Tage	Angst-, Spannungs-, Erregungszustände	HAMA*, EWL*, CGI*
Volz & Kieser 1997 (30)	Aceton	101	210 mg/d 168 Tage	Angst nichtpsychotisch, DSM-III-R	HAMA*, CGI*, SCL-90-R*, Bf-S*
Boerner et al. 2000 (31)	Ethanol	127	120 mg/d 56 Tage	Generalisierte Angst ICD10 F 41.1	HAMA, AMDP, SF-B, Bf-S, CGI, SAS kein Unterschied zu Buspiron, Opipramol
Malsch & Kieser 2001 (32)	Aceton	40	50–210 mg/d 42 Tage	Angst, Spannung, Unruhe nicht psychotischer Genese	HAMA*, Bf-S*, EAAS*, CGI* (DSM-III-R vorbehandelte Patienten)
Gastpar & Klimm 2002 (33)	Aceton	141	150 mg/d 28 Tage	Angst, Spannung, Unruhe, DMS-III-R	ASI*, EAAS*, Bf-S*, CGI*
Geier et al. 2002 (34)	Aceton	50	150 mg/d 28 Tage	Angst nichtpsychotisch DSM-IV-R	HAMA*, EAAS, EWL 60-S, CGI Tendenz zugunsten WS 1490
Lehrl 2001 (35)	Aceton	61	200 mg/d 28 Tage	Schlafstörungen, Angst, Spannung, Unruhe, DSM-III-R	SF-B Subscore Schlafqualität, erholsamer Schlaf*, HAMA*, Bf-S*, CGI*

¹ ASI = Angst-Status-Inventar, AMDP = Angstmanual der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie, Bf-S = Befindlichkeits-Skala nach von Zerssen, CGI = Clinical Global Impression, DSI = Depressions-Status-Inventar, DSM-III-R = Diagnostic and Statistical Manual of disorders III-revised, EAAS = Erlanger Skala für Angst, Aggression, Spannung, EWL = Eigenschaftswörterliste, EWL-60S = adjective checklist, HAMA = Hamilton-Angst-Skala, ICD-10 = International Classification of Disease, SAS = Self-Rating-Anxiety-Scale, SCL-90-R = Self-report symptom inventory 90 items-revised, SF-B = Schlafbogen

pam und Oxazepam, von denen ebenfalls keine Studien mit definierten Angststörungen gemäß DSM-III-R und ICD-10 vorliegen.

Demgegenüber erfüllen die neueren Studien GCP-Bedingungen (Tab. 2), waren prospektiv monozentrisch oder multizentrisch randomisiert, plazebo- oder referenzkontrolliert, doppelblind, zum Teil mit einer medikamentenfreien oder Plazebo-Run-in-Phase, Follow-up-Phase und definierter Angst nichtpsychotischer Genese nach DSM-III-R. Die Tagesdosis lag zwischen 300 mg Extrakt (entspr. 210 mg Kavalactone), 150 mg Extrakt (entsprechend 105 mg Kavalactone), 200 mg Extrakt (entsprechend 140 mg Kavalactone) und die Studiendauer zwischen 4 bis 24 Wochen. Die allgemein akzeptierten und a priori festgelegten Zielgrößen wurden konfirmatorisch ausgewertet. In allen Studien verbesserten Kava-Extrakte die Angstsymptomatik signifikant gegenüber Plazebo, wobei höhere Dosen einen stärkeren anxiolytischen Effekt zeigten als niedrigere Dosen, und waren in einigen Studien gleichwertig zu Oxazepam, Bromazepam bzw. Buspiron und Opipramol. In einer Studie kam es bei zuvor

mit Benzodazepinen behandelten Patienten nach Umstellung auf den Kava-Extrakt zu einer weiteren Besserung der Angstsymptomatik (35). Pittler und Ernst (36) kommen nach Auswertung von sieben Doppelblindstudien zu der Schlussfolgerung, dass Kava-Extrakte in den geprüften Indikationen Plazebo signifikant überlegen ist. In einer Metaanalyse von drei Studien bestand hinsichtlich der Hamilton-Angst-Skala ein signifikanter Unterschied zugunsten des Kava-Extraktes.

Zu Nebenwirkungen und Risiken von Kava-Kava-Extrakten

In der aktuellen amtlichen Fachinformation vom 7.5.2002 zu Kava-Kava-Wurzelstock werden aufgeführt:

»Sehr selten wurde, bisweilen schon nach 2 Wochen, das Auftreten von Leberschäden unterschiedlicher Schweregarde (Transaminasen-Anstieg, Ikterus, Hepatitis) beschrieben, sehr selten kam es bei Einnahme der empfohlenen bzw. der zwei- bis dreifachen Dosierung bereits nach 8 bis 12 Wochen zu irreversiblen Leberschäden, in einem Fall mit letalem

Ausgang. Aufgrund dieser Nebenwirkungen sind, insbesondere bei einer länger als 1 Monat dauernden Therapie, regelmäßig monatliche Laborkontrollen der Leberfunktion durchzuführen.

Sehr selten wurden Magen-Darm-Beschwerden beobachtet. Ebenfalls sehr selten können allergische Reaktionen auftreten (z.B. Hautrötung, hämatogenes Kontaktekzem, Haut- und Schleimhautschwellung, Juckreiz, Dyspnoe). In der Literatur werden sehr selten Dyskinesien (oral, lingual, Torsionsdystonien) beschrieben, deren ursächlicher Zusammenhang mit der Einnahme von Kava-Zubereitungen nicht gesichert ist. Diese Nebenwirkungen waren immersontan oder durch Applikation von Biperiden reversibel. Für einen acetonischen Extrakt (70% Kavapyrone) ergaben sich tierexperimentell an einem Katalepsiemodell bei der Ratte keine Hinweise auf die Induktion extrapyramidal-motorischer Störungen.

Weiterhin werden sehr selten retrosternale Schmerzen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Sehstörungen durch Pupillenerweiterung, Störungen des Nahsehens und der Koordination der Augenbewegung beschrieben. Bei Magen-Darm-Beschwerden genügt das Absetzen des

Arzneimittels, beim Auftreten von anderen Nebenwirkungen ist jedoch ärztliche Kontrolle notwendig.

Als Gegenanzeigen sind aufgeführt vorbestehende Leberschädigung, erheblicher Alkoholkonsum, bekannte Allergie auf Kava-Kava oder einen sonstigen Bestandteil, Schwangerschaft und Stillzeit sowie depressive Erkrankungen.

Diesem Wortlaut in der Fachinformation kann nach Durchsicht der publizierten Literatur im Hinblick auf Gegenanzeigen und Nebenwirkungen zugestimmt werden. Beim Menschen wurden nach Genuss von Kava-Getränken vornehmlich aus frisch gekauten und eingespeichelten Zubereitungen Sehstörungen, unsicherer, schwankender Gang und Schlafbedürfnis registriert. Über Intoxikationssymptome wird vorrangig aus dem Südseeraum und von den Aborigines in Australien nach Genuss von Kava-Getränken aus frisch gekautem Wurzelstock berichtet, wobei Dosen von 13 Liter pro Tag oder 310–440 g getrocknetem Rhizom-Pulver pro Woche angegeben werden (11). Charakteristische Symptome waren Ataxie, ichthyosiformer Hautausschlag, Haarausfall, Gelbfärbung der Haut, der Skleren, der Finger- und Fußnägel, Rötung der Augen, Akkommodationsstörungen, Pupillenerweiterung, Schluck-/Atembeschwerden, Appetitlosigkeit, Apathie und möglicherweise eine Erhöhung der γ -Glutamyltransferase (11).

Spontanmeldungen

Entgegen der toxikologisch weitgehenden Unbedenklichkeit und jahrzehntelanger risikoloser Anwendung von Zubereitungen aus Kava-Wurzelstock, sind in letzter Zeit Kasuistiken und Spontanmeldungen zu hepatotoxischen Wirkungen bis hin zum Leberversagen, Lebertransplantation und tödlichem Ausgang bekannt geworden (37–44). Ganz allgemein lassen sich arzneimittelbedingte Leberschäden (Tab. 3) in obligate (vorhersehbare) und fakultative (unvorhersehbare) Form unterteilen (45–47). Obligate Arzneimittelbeschädigungen der

Leber sind dosisabhängig, vorhersehbar, reproduzierbar, toxisch-metabolisch bedingt und treten nach kurzer Latenzzeit auf, während fakultative Leberschäden nicht dosisabhängig, nicht vorhersehbar, beim Patienten nach Re-Exposition reproduzierbar sind, eine toxisch-metabolische und allergisch-immunologische Ursache haben und erst nach Tagen und Wochen auftreten.

Zu den Risikofaktoren für arzneimittelbedingte Leberschäden zählen u.a. (45–47):

- ▶ Geschlecht (Prädisposition von Frauen),
- ▶ höheres Lebensalter,
- ▶ Nahrungsmangel (Protein- und Flüssigkeitsmangel),
- ▶ Übergewicht,
- ▶ Diabetes mellitus,
- ▶ vorbestehende virale, autoimmune oder toxisch-metabolische Lebererkrankungen,
- ▶ verschiedene Erkrankungen,
- ▶ lange Therapiedauer,
- ▶ fortgesetzte Einnahme,
- ▶ Dosis,
- ▶ Polytherapie,
- ▶ verschiedene Arzneimittel,
- ▶ Alkoholkonsum,
- ▶ Induktion von Cytochrom P450,
- ▶ genetische Disposition,
- ▶ Enzymdefekte.

Zwischen der Einnahme eines Arzneimittels und neu aufgetretener Lebererkrankung kann die Bestimmung der Latenzzeit hilfreich sein. Sie liegt üblicherweise zwischen 5 und 90 Tagen; kürzere und längere Latenzzeiten sind selten und ergeben sich bei ungewollter Re-Exposition (47).

Beurteilung der Verdachtsfälle

Überträgt man diese Gesichtspunkte auf die publizierten hepatotoxischen Fälle bei Kava, so fällt es schwer, auf einen

Tabelle 3: Klassifikation der Leberschädigung durch Arzneimittel (42)

	Arzneimittelbedingte Leberschädigung	
	obligater Typ	fakultativer Typ
Dosisabhängig	+	–
Vorhersehbar	+	–
Reproduzierbar		
– Patient	+	+
– Normalperson	+	–
– Versuchstier	+	–
Toxisch-metabolisch	+	+
Allergisch-immunologisch	–	+

generellen Zusammenhang mit den verwendeten Kava-Präparaten zu schließen. In der Tab. 4 sind zur Transparenz die bekanntgewordenen Verdachtsfälle von Kava-Extrakten bzw. Kavain-haltigen Arzneimitteln nach verschiedenen Kriterien der Hersteller bzw. dem Bescheid des BfArM vom 14.6.2002 aufgelistet. Insgesamt handelt es sich bei den 41 Meldungen um

- ▶ 37 Kava-Extrakte,
- ▶ 2 DL-Kavain-haltige Präparate und
- ▶ 2 Kombinationspräparate.

Für die Auswertung wurden nur die 37 Patienten mit Kava-Extrakten berücksichtigt. Es handelte sich um neun männliche und 28 weibliche Personen. Das Alter lag zwischen 21–81 Jahren und im Median bei 45 Jahren (25%–75% Perzentil 36–55 Jahre). Aus Tab. 5 sind Tagesdosis für acetonischen bzw. ethanolischen Extrakt (Median 140 mg) und Einnahmedauer in Wochen (Median 10 Wochen) ersichtlich. Vielfach lagen Tagesdosis und Einnahmedauer weit über den Empfehlungen der Kommission E.

Der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Kava-Extrakten und hepatotoxischer Wirkung wurde von dem herstellenden pharmazeutischen Unternehmer und vom BfArM zum Teil unterschiedlich bewertet (Tab. 6). Bei den hier grau unterlegten Patientenzahlen stimmten pharmazeutischer Unternehmer und Behörde überein. Befasst man sich mit den möglichen, wahrscheinlichen und sicheren Zusammenhängen (gestricheltes Rechteck), so kann bei 15 Fällen eine unerwünschte Arzneimittelwirkung angenommen werden, wobei

Tabelle 4: Auflistung der gemeldeten Einzelfälle

Lfd. Nr.	Datum der Meldung	Fall-Identifikation	Kava-Präparat (Kavalactone) Dosis	Indikation für Kava	Einnahmedauer in Wochen
	Zusammenhang*	Art der UAW	Komedikation	Verlauf, Ergebnis	Bemerkungen, Bewertung
01	10.10.1990 69 Jahre, weiblich pU: f.A. BfArM: f.A.	BfArM 90003882 cholestatiche Hepatitis	DL-Kavain 2 x 200 mg ASS, Rentylin, Dehydro-Sanol	HOPS wiederhergestellt	keine Angabe hepatische NW für gesamte Komedikation beschrieben
02	16.12.1992 35 Jahre, männlich pU: f.A. BfArM: f.A.	BfArM 92901203 cholestatiche Hepatitis	DL-Kavain 2 x 200 mg f.A.	Angstzustände Besserung nach Absetzen, wiederhergestellt	f.A. f.A.
03	Dezember 1993 68 Jahre, weiblich pU: 1 BfArM: 2	Sicherheitsbericht Schwabe 93/0351 erhöhte Leberenzyme, auch vor Beginn der Therapie	aceton. Extr. 3 x 70mg keine bekannt	Angststörung wiederhergestellt	ca. 2 Wochen Leberparenchymschaden seit 1988, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie
04	3.12.1993 38 Jahre, weiblich pU: 1 BfArM: 2	BfArM 93015209 Oberbauchdruck, Übel- keit, Erbrechen, Ikterus	aceton. Extr. 3 x 70 mg Diazepam, Gravistat, L-Thyroxin	depressive Neurose, Angstzustände Besserung nach Absetzen aller Arzneimittel	ca. 6 Wochen Hepatotoxizität auch von Kome- dikation bekannt, Virus- hepatitis nicht sicher ausge- schlossen
05	14.9.1994 69 Jahre, weiblich pU: 1 BfArM: 3	BfArM 94006568 cholestatiche Hepatitis, Ikterus	aceton. Extr. 3 x 70 mg Neuroplant forte, Maaloxan	depressive Verstimmung Erholung nach 97 d	16 Wochen Latenz, ca. 2 Jahre bis Auftreten der Symptome vereinzelte Meldungen von erhöhten Leberwerten unter Maaloxan in Komedikation
06	9.5.1994 50 Jahre, weiblich pU: 1 BfArM: 2	BfArM 94901308 Leberenzyme erhöht, Leberzellschädigung, akute Hepatitis mit Ikterus	aceton. Extr. 3 x 70 mg Teldane, Atenolol, Hydrotrix	nicht bekannt wiederhergestellt	ca. 8 Wochen hepatische NW auch für Komedikation beschrieben, V.a. Autoimmunhepatitis, Transaminasenanstieg nach Absetzen von Kava
07	5.5.1997 72 Jahre, weiblich pU: f.A. BfArM: f.A.	BfArM 97002825 Gelbsucht, cholestatiche Hepatitis, Leberzell- schädigung	Kombinationspräparat (ethanol. Extr.) 25 mg Eunova	f.A. f.A.	ca. 24 Wochen keine hepatischen NW für Komedikation beschrieben
08	12.6.1997 75 Jahre, weiblich pU: f.A. BfArM: f.A.	BfArM 97003551 cholestatiche Gelbsucht, Leberzellschädigung	Kombinationspräparat (ethanol. Extr.) 25 mg Eunova	f.A. f.A.	ca. 104 Wochen keine hepatischen NW für Komedikation beschrieben
09	4.6.1998 81 Jahre, weiblich pU: 4 BfArM: 2	BfArM 98004297 toxische Hepatitis, Leber- versagen, Leberdystrophie	ethanol. Extr. 2 x 60 mg HCT-isis 12.5, Cralopin Tr., Bayotensin	Angst/Unruhe Exitus	ca. 36 Wochen selten Ikterus durch HCT, hepatische Vorschädigung durch Alkohol-Abusus nicht ausgeschlossen

Tabelle 4 (Fortsetzung): Auflistung der gemeldeten Einzelfälle

Lfd. Nr.	Datum der Meldung	Fall-Identifikation	Kava-Präparat (Kavalactone) Dosis	Indikation für Kava	Einnahmedauer in Wochen
	Zusammenhang*	Art der UAW	Komedikation	Verlauf, Ergebnis	Bemerkungen, Bewertung
10	1998 39 Jahre, weiblich pU: 5 BfArM: 5	Strahl et al. 1998 (38) schwere Hepatitis mit Konfluenznekrosen	nicht bekannt 1 x 60 mg Paroxetin, Johanniskraut, hormonelle Kontrazeptiva	keine Angabe Erholung	26 Wochen, nach Re-Exposition 2 Wochen hepatische NW für hormonelle Kontrazeptiva beschrieben
11	14.11.1999 59 Jahre, weiblich pU: 6 BfArM: ?	BfArM 99500453 Leberzellschädigung	ethanol. Extr. 2 x 120 mg Buscopan	Angstzustände Verlauf offen	ca. 16 Wochen vereinzelte Meldungen von hepatischen NW unter Buscopan in Komedikation
12	Juni 1999 37 Jahre, weiblich pU: 1 BfArM: ?	BfArM 99062501 Hepatitis	acetone. Extr. 2 x 70 mg Microdiol, Diclofenac	Angststörung vollständig reversibel	ca. 8 Wochen hepatische NW auch für Komedikation bekannt
13	8.4.1999 62 Jahre, weiblich pU: f.A. BfArM: f.A.	BfArM 99003911 Leberzellschädigung	ethanol. Extr. Dosis unbekannt keine Angabe	keine Angabe wiederhergestellt	keine Angabe keine ärztliche Meldung
14	26.7.1999 33 Jahre, weiblich pU: 2 BfArM: 2	BfArM 99006005 Bilirubinämie, Hepatitis, Leberenzyme erhöht, Leberzirrhose	ethanol. Extr. 3 x 60 mg Cisaprid	keine Angabe Verlauf unbekannt	ca. 16 Wochen hepatische NW auch für Komedikation beschrieben, positive Autoantikörper, 1. Schub einer Autoimmunhepatitis
15	Ende August 1999 46 Jahre, weiblich pU: 1 BfArM: ?	1999-2596 SANZ P 661.99, UAW 992596, CH 8.99 schwerer Leberschaden mit Ikterus	acetone. Extr. 2 x 70 mg Propranolol, HCT, Valsartan	psychoedative Dystonie wiederhergestellt	12 Wochen Leberfunktionsstörung auch von Komedikation bekannt
16	Februar 2000 33 Jahre, weiblich Russmann et al. 2001 (44) pU: 3 BfArM: ?	2000-0014 CH 2.2000 cholestatiche Hepatitis mit Ikterus	acetone. Extr. 3 x 70 mg Alkohol, Saridon (Paracetamol)	familiäre Schwierigkeiten, soziale Angst reversibel, gebessert	ca. 8 Wochen Lymphozytentransformationstest positiv für Kava-Präparat, Cytochrom P450 2D6 reduziert
17	Februar 2000 59 Jahre, weiblich pU: 3 Schweizer Behörde: 4	P252.2000, SANZ P252.2000, CH 2.00, IKS 20002330 Bilirubin und Transaminasen erhöht, schmerzloser Ikterus, V.a. Immunhepatitis	acetone. Extr. f.A. x 70 mg Celecoxib, Estrakomb, TTS Membranpflaster (1 x 70 mg)	Hüftarthrose, Depression Transplantation	ca. 10 Wochen gemäß Follow-up, Kava eher unwahrscheinlich
18	Dezember 1999 50 Jahre, männlich pU: 3 BfArM: ?	2000-3502 IKS 2000.3502 CH 11.99, Escher et al. 2001 (42) Stoller 2000 (37) akute nekrotisierende Hepatitis, irreversibler Leberschaden	acetone. Extr. 3-4 x 70 mg Alkohol, Paracetamol 1-2 x, Nachtkerzensamenöl, Hefepräparat	nervöse Spannung Transplantation	ca. 8 Wochen Meldungen hepatischer NW unter Paracetamol liegen vor

Tabelle 4 (Fortsetzung): Auflistung der gemeldeten Einzelfälle

Lfd. Nr.	Datum der Meldung	Fall-Identifikation	Kava-Präparat (Kavalactone) Dosis	Indikation für Kava	Einnahmedauer in Wochen
	Zusammenhang*	Art der UAW	Komedikation	Verlauf, Ergebnis	Bemerkungen, Bewertung
19	4.9.2000 21 Jahre, weiblich pU: 4 BfArM: f.A.	BfArM 00003608 Leberenzyme erhöht, Gelbsucht, Hepatitis	ethanol. Extr. 8-10 x 50 mg Paspertin, Pantoprazol, Paracetamol, Basilikum- Tropfen	keine Angabe wiederhergestellt	ca. 8 Wochen UAW auch von Komedikation bekannt
20	27.10.2000 50 Jahre, weiblich pU: 2 BfArM: 2	BfArM 00005994, Saß et al. 2000 Z Gastroenterologie 39: P29 fulminantes Leberversagen	ethanol. Extr. 1 x 60 mg Amaryl, Glucophage S, Gravistat, Klimonorm	Stresszustände Transplantation	ca. 30 Wochen Leber-NW auch für Amaryl (Cholestase, Hepatitis) und Klimanorm sowie Gravistat (Lebertumoren, Cholestase, anikterische Hepatitis) beschrieben
21	27.12.2000 23 Jahre, weiblich pU: 2/3 BfArM: 2/3	BfArM 00008627, Bauer et al. (2000) Z Gastroenterologie 39: P30 ausgeprägte Nekrose, komplette Destruktion des Parenchyms, fulmi- nantes Leberversagen, GGT-Anstieg, Leberver- sagen, Koma	ethanol. Extr. 2 x 120 mg Maxalat, Pramino (Valette)	Nervosität, Angstzustände Transplantation 13.12.2000, Exitus 1.10.2001	ca. 20 Wochen Leber-NW auch für Pramino beschrieben (Lebertumoren, Cholestase, anikterische Hepatitis)
22	2.5.2001 34 Jahre, weiblich pU: 4 BfArM: ?	BfArM 01003089 Hepatitis, Leberenzyme erhöht	ethanol. Extr. 1 x 120 mg Jodthyrox	keine Angabe Besserung nach Absetzen	ca. 12 Wochen vereinzelte Meldungen hepa- tischer NW unter Jodthyrox
23	15.6.2001 35 Jahre, weiblich pU: 2 BfArM: ?	BfArM 01004110 Leberenzyme erhöht, Gelbsucht	ethanol. Extr. 1 x 120 mg Paracetamol	zur Beruhigung wiederhergestellt	ca. 4 Wochen Meldungen hepatischer NW unter Paracetamol liegen vor
24	11.6.1999 47 Jahre, männlich pU: 4 BfArM: ?	BfArM 99005139 Leberenzyme erhöht	ethanol. Extr. 2 x 120 mg Fischölkapseln (abgesetzt)	ängstl. gestörte Depression wiederhergestellt	ca. 4 Wochen wiederhergestellt nach Absetzen der Fischölkapseln unter Weiterführung der Antares (120 mg)-Therapie
25	27.8.1999 35 Jahre, weiblich pU: 2 BfArM: 2	BfArM 99006200 Hepatitis, Leberenzyme erhöht	ethanol. Extr. 1 x 120 mg Hypericum aar dragees	depressive Verstimmung wiederhergestellt	ca. 12 Wochen keine hepatischen NW für Komedikation beschrieben
26	23.2.2001 38 Jahre, männlich pU: 3 BfArM: ?	BfArM 01001228, BfArM 01001928 Leberzellschädigung	aceton. Extr. 1 x 70 mg Penicillin-V, Alkohol	nervöse Unruhe Verlauf unbekannt	ca. 2 Wochen hepatischen NW für Komedikation beschrieben
27	24.1.2001 39 Jahre, männlich pU: 1 BfArM: ?	BfArM 01001924 Leberzellschädigung	aceton. Extr. 1 x 70 mg keine	nicht berichtet Verlauf unbekannt	ca. 2 Wochen keine

Tabelle 4 (Fortsetzung): Auflistung der gemeldeten Einzelfälle

Lfd. Nr.	Datum der Meldung	Fall-Identifikation	Kava-Präparat (Kavalactone) Dosis	Indikation für Kava	Einnahmedauer in Wochen
	Zusammenhang*	Art der UAW	Komedikation	Verlauf, Ergebnis	Bemerkungen, Bewertung
28	23.7.2001 56 Jahre, weiblich pU: 2 BfArM: 5	BfArM 01003951 01003950 Hepatitis	ethanol. Extr. Dosis unbekannt L-Thyroxin, Lorzaar plus, Estragel Pflaster, Antra MUPS	keine Angabe Re-Exposition	unbekannt hepatische NW auch für Komedikation beschrieben
29	7.9.2001 60 Jahre, weiblich pU: 2 BfArM: 2	Kraft et al. 2001 (39) fulminantes Leberversagen	ethanol. Extr. 4 x 120 mg Etilefrin-HCL, Piretanid	depressive Verstimmung Transplantation	ca. 52 Wochen vereinzelte Meldungen hepa- tischer NW unter Piretanid
30	27.8.2001 32 Jahre, männlich pU: 2 BfArM: 2	BfArM 01006229 nekrotisierende Hepatitis mit Leberinsuffizienz, metabolisch-toxisch- allergischer Arzneimittel- schaden	ethanol. Extr. 2 x 120 mg Baldrian	Unruhe Lebertransplantation bzw. Replantation	ca. 12 Wochen keine
31	20.9.2001 36 Jahre, männlich pU: 2 BfArM: 2	BfArM 01006939 schwere metabolisch- toxisch allergische cholestatiche Hepatitis mit Massennekrosen, schwere Leberinsuffizienz	aceton. Extr. 1 x 70 mg keine	Verstimmung wiederhergestellt	ca. 6 Wochen keine
32	16.11.2001 39 Jahre, männlich pU: 2 BfArM: 2	BfArM 01008989 akute medikamentös- toxische Hepatitis, Leberinsuffizienz	ethanol. Extr. 2 x 60 mg Avonex	Depression Verlauf ungeklärt	ca. 30 Wochen keine
33	30.11.2001 45 Jahre, männlich pU: f.A. BfArM: f.A.	BfArM 01009681 erhöhte Leberenzyme	ethanol. Extr. 1 x 120 mg f.A.	Nervosität Verlauf ungeklärt	ca. 6 Wochen keine
34	13.12.2001 55 Jahre, männlich pU: 4 BfArM: ?	BfArM 01010329 01010222 GGT-Erhöhung	ethanol. Extr. 65 mg Euglucon N	nicht bekannt f.A.	ca. 3 Wochen hepatische Nebenwirkungen auch für Euglucon beschrieben
35	20.12.2001 45 Jahre, weiblich pU: 2 BfArM: 2	BfArM 01010536 akute nekrotisierende Hepatitis mit Zeichen des Leberversagens	ethanol. Extr. 1 x 120 mg Artischockenpräparat	nicht bekannt gebessert	ca. 16 Wochen nach Absetzen keine weiteren Angaben
36	8.1.2001 50 Jahre, weiblich pU: 2 BfArM: 2	BfArM 02000370 Leberzirrhose, Child A	ethanol. Extr. 2 x 120 mg Klimonorm, Cyclandelat	Depression zögerliche Besserung bei Allgemeinschaden	ca. 16 Wochen früher chron. Quecksilberintoxi- kation, hepatische NW auch für Klimonorm bekannt
37	Mai 2002 38 Jahre, weiblich pU: 5 BfArM: ?	BfArM 02007130 akute Hepatitis	ethanol. Extr. 1 x 120 mg keine	Unruhezustände Besserung	mind. 4 Wochen Gefahr Leberversagen

Tabelle 4 (Fortsetzung): Auflistung der gemeldeten Einzelfälle

Lfd. Nr.	Datum der Meldung	Fall-Identifikation	Kava-Präparat (Kavalactone) Dosis	Indikation für Kava	Einnahmedauer in Wochen
	Zusammenhang*	Art der UAW	Komedikation	Verlauf, Ergebnis	Bemerkungen, Bewertung
38	November 2001 46 Jahre, weiblich pU: 2 BfArM: 2	BfArM 02001414 Ikterus, Transaminasenanstieg	ethanol. Extr. 3 x 120 mg keine	Unruhezustände wiederhergestellt	4 Wochen keine
39	Dezember 2001 26 Jahre, weiblich pU: 2/3 BfArM: 2/3	BfArM 02002090 Transaminasenanstieg	ethanol. Extr. 4-6 x 300 mg Sulfasalazin, Diclofenac, Omeprazol, Progesteron	nicht bekannt wiederhergestellt	3 Wochen keine
40	24.1.2002 61 Jahre, weiblich pU: ? BfArM: 2	BfArM 02002378 02001135 toxische nekrotisierende Hepatitis, fulminantes Leberversagen	nicht bekannt, 1 x 120 mg Omeprazol, Cholspasmin, Ginkgo-biloba <i>Bismut Trika</i>	f.A. Lebertransplantation, Exitus	12 Wochen Leberversagen auch unter Omeprazol möglich, multiple Komplikationen
41	Januar 2002 48 Jahre, weiblich pU: 6 BfArM: 2	BfArM 02003010 Transaminasenanstieg, Leberversagen	ethanol. Extr. 10 x 100 mg f.A. <i>Di-Labipipat</i>	Angststörung Lebertransplantation	ca. 20 Wochen f.A.

* Anmerkung:
Beurteilung des Zusammenhangs zwischen der Einnahme des Kava-Präparats mit den aufgetretenen UAWs durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) und das BfArM Kodierungen für den Zusammenhang:

1 unklassifiziert	4 fraglich, unwahrscheinlich
2 wahrscheinlich	5 sicher
3 möglich	6 Überdosierung
	7 keine Aussage

Abkürzungen:

BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	pU	pharmazeutischer Unternehmer
f.A.	fehlende Angabe	UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
Lfd. Nr.	Laufende Nummer	V.a.	Verdacht auf

diese nur in zwei Fällen aus der Sicht des BfArM gesichert ist.

Für eine objektive Risikoabwägung reicht aber diese Beurteilung nicht aus, da Dosis und Einnahmedauer nicht berücksichtigt werden. Hierzu geben Tab. 7 und Abb. 1 Aufschluss. Danach sind nach Einnahme bis zu vier Wochen keine dosisabhängigen hepatotoxischen Effekte und bis zu acht Wochen für die Dosis bis 210 mg Kava-Extrakt keine schwerwiegenden Leberschäden beobachtet worden, d.h. schweres Leberversagen wurde nur für Dosen über 210 mg oder für Einnahmedauern länger als acht Wochen registriert.

Diskussion

Zunächst muss festgehalten werden, dass zu Kava-Extrakten ausreichend humanpharmakologische Studien zum an-

xiolytischen Wirkprofil, das sich deutlich von den Benzodiazepinen unterscheidet, und zur klinischen Wirksamkeit vorliegen und damit die in der Monographie von 1990 (12) postulierten Anwendungsgebiete rechtfertigen. Aus den Untersuchungen zur subakuten und chronischen Toxizität gehen no-effect level und im geprüften Dosisbereich keine blutchemischen, makroskopischen und histologischen Leberschädigungen hervor, sondern lediglich Hinweise auf mögliche Leberfunktionsstörungen, die einer klinischen Überwachung bedürfen. An Rattenhepatozyten und humanen HepG2-Zellen konnten weder für den acetonischen noch für den ethanolischen Extrakt EC_{50} -Werte für die Hepatotoxizität ermittelt werden.

An den gemeldeten Verdachtsfällen fällt auf:

- ▶ Trotz breiter Anwendung von Kava-Präparaten nur klinische Einzelfälle von Leberschäden,
- ▶ kein Unterschied zwischen acetonischem und ethanolischem Extrakt,
- ▶ keine Dosisabhängigkeit bei kurzfristiger Anwendung,
- ▶ zum Teil lange Latenzzeit bis zur Manifestation,
- ▶ Rezidiv nach Re-Exposition mit kurzer Latenzzeit,
- ▶ klinische Symptomatik unspezifisch,
- ▶ Laborwerte mit Hinweis auf immunvermittelte Reaktionen (37, 38, 42, 43, 44, 48, 49) wie positiver Lymphozyten-Transformationstest und histologisch eine Eosinophilie.

Vielfach bestanden Leberschäden und Begleiterkrankungen mit Komedikation von Arzneimitteln, von denen ein Anstieg der Transaminasen und hepato-

toxische Wirkungen bekannt sind, wie z.B. Piretanid, Hydrochlorothiazid, Propranolol, Atenolol, Terfenadin, Valsartan, Celecoxib, Triptane, Östrogene, Androgene, anabole Steroide, Kontrazeptiva, Paracetamol, Diazepam, Glimperid, Paroxetin, Cisaprid, Pantoprazol, Omeprazol, *Chelidonium*.

Legt man die in Tab. 3 dargestellte Einteilung von arzneimittelbedingten Leberschäden zugrunde, dann dürfte es sich bei den berichteten hepatotoxischen Fällen vermutlich um immunvermittelte Reaktionen handeln, was für viele chemisch definierte Arzneimittel zutrifft, z.B. asymptomatische akute Hepatitis nach Diclofenac (50) oder nekrotisierende Hepatitis nach Phenprocoumon (51). Für eine Idiosynkrasie spricht, dass die hepatotoxische Reaktion zunächst dosisunabhängig ist und erst nach einer Einnahmedauer > 8 Wochen bzw. in seltenen Fällen auftritt und nach Re-Exposition rezidiert. Diesen Einzelfällen stehen die humanpharmakologischen und klinischen Studien mit meist 4-wöchiger Anwendung gegenüber, in denen bei den überprüften Laborparametern wie Transaminasen, Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase, Prothombinzeit keine oder nur in Einzelfällen erhöhte Werte erhoben wurden.

Widerruf nicht nachvollziehbar

Fasst man die vorliegenden Ausführungen zusammen, so wird der Widerruf

Tabelle 5: Kava-Präparate (Kavalactone), Dosis und Einnahmedauer bei den in Tab. 4 gelisteten Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne die 2 Patienten, die kein Phytopräparat und ohne die 2 Patienten, die ein Kombinationspräparat eingenommen hatten)

Präparation	n	Tagesdosis in mg	Einnahmedauer in Wochen
aceton. Extrakt	12	280, 5x210, 2x140, 4x70	104, 12, 10, 4x8, 2x6, 3x2
ethanol. Extrakt	23	1800, 1000, 500, 480, 360, 5x240, 180, 8x120, 65, 60, 2xf.A.	52, 36, 2x30, 2x20, 4x16, 3x12, 8, 6, 4x4, 2x3, 2xf.A.
unbekannt	2	120, 60	28, 12
insgesamt	37	Min. = 60 Median = 140 Max. = 1800	Min. = 2 Median = 10 Max. = 104

mit sofortiger Wirkung von Kava-Extrakten nicht nur im Hinblick auf das belegte wissenschaftliche Erkenntnismaterial zur Pharmakologie, Toxikologie, Humanpharmakologie und klinischen Wirksamkeit unverständlich, sondern auch aus formalen Gründen. Im Entwurf der Positivliste vom 29.6.2001 sind Kava-Extrakte evidenzbasiert beurteilt im Hauptteil aufgeführt, vom Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht vom 22.1.2002 werden Kava-Kava-haltige Arzneimittel ab 1.7.2002 unter die Rezeptpflicht gestellt und in der Fach- und Gebrauchsinformation vom 7.5.2002 werden detailliert Gegenanzeigen und Nebenwirkungen angegeben (s.o.).

Erst recht unverständlich wird der Widerruf der Zulassung, wenn die Nutzen/Risikobewertung von internationalen Sachverständigen und Institutionen (FDA) berücksichtigt wird. Stevinson et

al. (52) befassten sich in einer kürzlich erschienen Publikation ausführlich mit den UAW von Kava-Kava-Präparaten und kommen zur Schlussfolgerung: »Data from short term post-marketing surveillance studies and clinical trials suggest that adverse events are, in general, rare, mild and reversible. [...] It is concluded that when taken as short-term monotherapy at recommended doses, kava extracts appear to be well tolerated by most users. Serious adverse events have been reported and further research is required to determine the nature and frequency of such events.«

Der Pharmakologe und Toxikologe P. Waller, Illinois/USA (53) schreibt: »Kava when taken in appropriate doses...has no scientifically established potential for causing liver damage. But he warned that any pharmacologically active agent can interact with drugs, pre-existing conditions and hypersensitivity reactions, possi-

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Kava-Einnahme und dem Auftreten des unerwünschten Ereignisses

Bei den grau unterlegten Patientenzahlen stimmt die Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Kava-Einnahme und dem Auftreten des unerwünschten Ereignisses durch das pharmazeutische Unternehmen und durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. die Schweizer Behörde IKS überein.

		Beurteilung Amt (BfArM, IKS)					insgesamt
		fehlende Angabe	unklassifiziert*	unwahrscheinlich, fraglich	möglich	wahrscheinlich	
Beurteilung des pharmazeutischen Unternehmens	fehlende Angabe	0	0	0	0	0	2
	unklassifiziert*	0	0	0	1	3	8
	unwahrscheinlich, fraglich	1	3	0	0	1	5
	möglich	0	3	1	0	0	4
	wahrscheinlich	0	1	0	0	12	14
	sicher	0	1	0	0	0	2
	Überdosis	0	1	0	0	1	2
insgesamt	3	13	1	1	17	2	37 Patienten

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen Dosis, Einnahmedauer und Ergebnis.

Die Angabe vor dem Plus-Zeichen sind die 8 Patienten mit Exitus oder Lebertransplantation, die Angabe nach dem Plus-Zeichen die restlichen 29 Patienten.

	Einnahmedauer (Wochen)				insgesamt
	0-4	5-8	≥ 9	fehlende Angabe	
Tagesdosis 0-120 mg	0+5	0+2	4+5	0+0	4+12
> 120-210 mg	0+1	0+4	0+3	0+0	0+8
>210 mg	0+3	1+1	3+3	0+0	4+7
fehlende Angabe	0+0	0+0	0+0	0+2	0+2
insgesamt	0+9	1+7	7+11	0+2	8+29 Patienten

bly affecting the substance's toxicity». In der Mitteilung vom 27.6.2002 teilt die FDA mit: »FDA has no current intentions to seek a recall or other regulatory action but would rather continue to approach kava from a science-driven perspective. This means a continued study of the AER's and continued discussions with industry. [...] FDA is initiating in vitro studies to better understand metabolism of key kava components and possible relationship of the AER's.«

Kommission E bleibt bei positiver Beurteilung

Die voreilige Verurteilung von Kava-Extrakten »wegen Gefahr im Verzuge« ist nach aktuellem Wissensstand unberechtigt und wegen fehlerhafter bzw. schlechter Dokumentation der Fälle (54) nicht nachvollziehbar. Zu Recht haben deshalb die Mitglieder bzw. stellvertretenden Mitglieder der Kommission E beim BfArM ihr Befremden über das Vorgehen des BfArM im Rahmen des Stufenplanverfahrens und des Widerrufs der Zulassung von Kava-Extrakten geäußert und fühlen sich in ihrer wissenschaftlichen Kompetenz übergangen

und in ihrer Funktion infrage gestellt. Die Mitglieder der Kommission E sind von den vorgelegten wissenschaftlichen Daten zur Wirksamkeit von Kava-Kava überzeugt und beurteilen das Nutzen/Risiko-Verhältnis für die Patienten im Gegensatz zum BfArM positiv. Sie sind im Gegensatz zur Meinung des BfArM der Auffassung, dass keine Gefahr im Verzug vorlag, die ein derartige Maßnahme rechtfertigt. Darüber hinaus teilen sie die Auffassung des BfArM bezüglich des Risikos bei bestimmungsgemäßem Gebrauch nicht und halten folgende Empfehlungen für notwendig und ausreichend:

- ▶ ärztliche Verschreibungspflicht für Kava-Kava-haltige Arzneimittel,
- ▶ klare Indikationsstellung: leichte bis mittelschwere generalisierte Angststörungen. Depression ist keine Indikation,
- ▶ maximale Tagesdosis entsprechend 120 mg Kavapyronen,
- ▶ Packungsgrößen bei 120 mg Kavapyronen maximal 30 Einheiten,
- ▶ übliche Therapiedauer ein Monat, maximal zwei Monate,
- ▶ Bestimmung der Leberwerte (GPT und GGT) vor Beginn der Behandlung und dann einmal wöchentlich,
- ▶ Vermeidung einer begleitenden Medikation mit potenziell hepatotoxischen Medikamenten, insbesondere keine Betablocker, Antidepressiva und Migränemittel. Vorsicht beim Genuss von Alkohol.

Diese Aussagen der Mitglieder der Kommission E werden nach Überprüfung der Einzelfälle und nachträglicher Auswertung unter »worst-case-Bedingungen« bestätigt. Dosen bis zu 240 mg sind bei Anwendung <8 Wochen unter Beachtung von Kontraindikationen und Kontrolle der Leberfunktion aus toxikologischer, klinisch-pharmakologischer und klinischer Sicht zu verantworten, zumal die Inzidenz an hepatotoxischen Nebenwirkungen pro 1 Million Tagesdosen für Bromazepam 0,90 Fälle, für Oxazepam 1,23 Fälle, für Diazepam 2,12, für Kava-Extrakte jedoch nur 0,008 beträgt (54). Eine Publikation der detaillierten

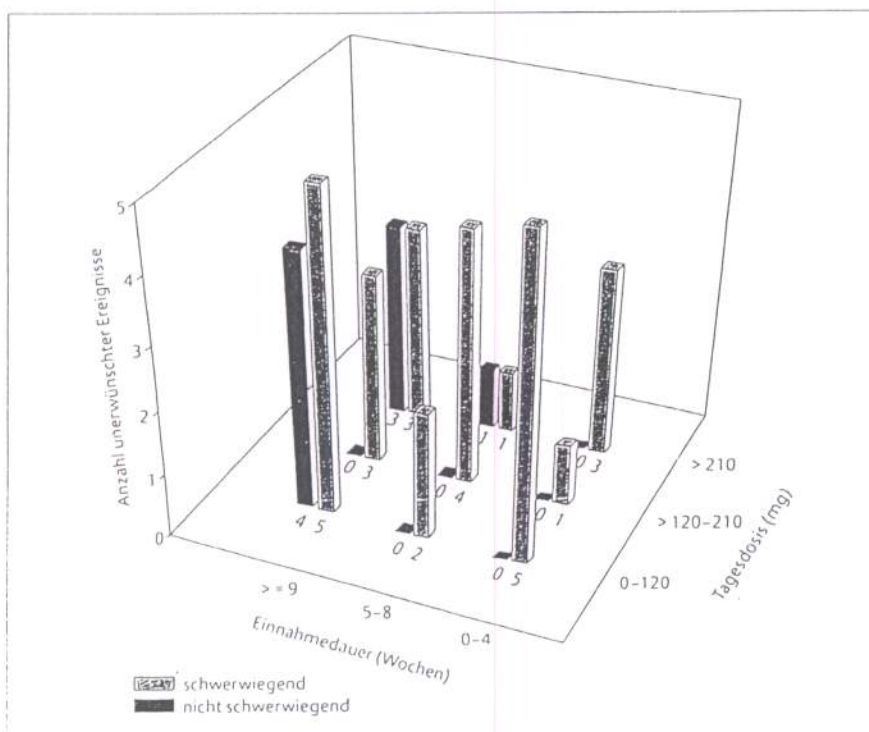


Abbildung 1: Anzahl der unerwünschten Ereignisse in Abhängigkeit von Einnahmedauer und Dosis

Auswertung zur Zusammenhangsfrage der berichteten Leberschäden nach Einnahme von Kava-Kava ist in Vorbereitung.

Es ist bedauerlich, dass in der letzten Zeit immer wieder derartige Paniken in die Öffentlichkeit bewusst oder unbewusst gesetzt werden. Ein überlegtes Handeln unter Einbeziehung des Sachverständes von Experten spricht für mehr Überblick und eine korrekte Nutzen/Risikoabwägung. In der Kommission E sind experimentell tätige Toxikologen, Pharmakologen, klinische Pharmakologen, Kliniker, Biometriker, Pharmazeuten und Anwender vertreten und damit kann die Kommission Nutzen und Risiko der Kava-Produkte mit Sachverstand beurteilen.

Herrn Prof. H. Schilcher, langjähriges Mitglied der Kommission E, gewidmet.

Prof. Dr. Dr. med. Dieter Loew
Arzt für Pharmakologie, Klin. Pharmakologie
Am Allersberg 7
65191 Wiesbaden

Prof. Dr. Wilhelm Gaus
Abteilung Biometrie und Medizinische Dokumentation, Universität Ulm
Schwabstraße 13
89075 Ulm

Literatur

- Meyer HJ: Pharmakologie der Kava-Droge (*Piper methysticum* Forst). [Habilitationsschrift] Universität Freiburg/Breisgau; 1966.
- Meyer HJ: Pharmakologie der wirksamen Prinzipien des Kava-Rhizoms (*Piper methysticum* Forst). Arch Int Pharmacodyn 1962; 138, 505–536.
- Kretzschmar R: Pharmakologische Untersuchungen zur zentralnervösen Wirkung und zum Wirkungsmechanismus der Kava-Droge (*Piper methysticum* Forst) und ihrer kristallinen Inhaltsstoffe. In: Loew D, Rietbrock N (Hrsg.): Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung. Darmstadt: Steinkopff; 1995: 29–38.
- Dingermann T, Loew D: Phytopharmakologie [Arbeitstitel]. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; im Druck.
- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG) vom 24. August 1976 (BGBl. I S. 2445–2448).
- Hänsel R, Lazar J: Kavapyrone. Dtsch Apoth Ztg 1985; 125: 2056–2058.
- Biber A: persönliche Mitteilung der Fa. Dr. Willmar Schwabe; 2001.
- Loew D: Kava-Kava-Extrakt. Nutzen, Risiko oder ein gesellschaftliches Problem? Dtsch Apoth Ztg 2002; 142: 1012–1020.
- Cox PA: Streit um Südsee-Droge Kava. Presseinformation 19.6.2002, Gesundheit, Umwelt, Freizeit, Kultur.
- Bekanntmachung der Neufassung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien vom 5. Mai 1995, BAnz. Nr. 96a 1995.
- Hoelzl J, Juretzek W, Schneider G, Stahl-Biskup E: Kava-Kava rhizoma (Kavakawawurzelstock). In: Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (Hrsg): Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Drogen P–Z, Band 6. Berlin: Springer; 1994: 201–221.
- Monographie Piperis methystici rhizoma (Kava-Kava-Wurzelstock). BAnz Nr. 101 vom 1.6.1990.
- Habs M: Zur Toxikologie von Phytopharmaka. In: Loew D, Rietbrock N (Hrsg.): Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung III. Darmstadt: Steinkopff; 1998: 17–24.
- Sorrentino L: Toxicology Report, Kavapyron Vomplex (Kavasedon). Dep. Exp. Pharmacology, University of Neapel. Interner Bericht Fa. Harras Curarina; 1990.
- Gebhardt R: Präklinische Untersuchungen zum Nachweis des günstigen Risikoverhältnisses von Kavasedon, Kapseln gemäß Auflage der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) vom 18.7.00/IKS-Nr. 53269. Interner Bericht Fa. Harras Curarina; 2001.
- Johnson D, Frauendorf A, Stecker K, Stein U: Neurophysiologisches Wirkprofil und Verträglichkeit von Kava-Kava-Extrakt WS 1490. TW Neurologie Psychiatrie 1991; 5: 341–345.
- Emser W, Bartylla K: Zur Wirkung von Kava-Extrakt WS 14090 auf das Schlafmuster bei Gesunden. TW Neurologie Psychiatrie 1991; 5: 636–642.
- Heinze HJ, Münte TF, Steitz J, Matzke M: Pharmacopsychological effects of oxazepam and kava-extract in a visual search paradigm assessed with event-related potentials. Pharmacopsychiat. 1994; 27: 224–230.
- Geßner B, Cnota P: Untersuchung der Vigilanz nach Applikation von Kava-Kava-Extrakt, Diazepam oder Placebo. Z Phytother 1994; 15: 30–37.
- Herberg KW: Fahrtüchtigkeit nach Einnahme von Kava-Spezial-Extrakt WS 1490. Z Allgemeinmed 1991; 67: 842–846.
- Herberg KW: Zum Einfluß von Kava-Spezial-Extrakt WS 1490 in Kombination mit Ethylalkohol auf sicherheitsrelevante Leistungen. TÜV Rheinland Projekt 945-411001; 1992.
- Warnecke G, Pfaender H, Gerster G, Gracza E: Wirksamkeit von Kava-Kava-Extrakt beim klimakterischen Syndrom. Z Phytother 1990; 11: 81–86.
- Warnecke G: Psychosomatische Dysfunktionen im weiblichen Klimakterium. Fortschr. Med. 1991; 109: 119–122.
- Lehmann E: Wirkung von Kava-Kava bei akuter Angst. Synopsis 1998; Bd. 2: 59–64.
- Bhate H, Gerster R, Gracza E: Orale Prämedikation mit Zubereitungen aus Piper methysticum bei operativen Eingriffen in Epiduralanästhesie. Erfahrungsheilkunde 1989; 38: 339–345.
- Mittmann U, Schmidt M, Vrstayakova J: Akut-anxiolytische Wirksamkeit von Kava-Spissum-Spezialextrakt und Benzodiazepinen als Prämedikation bei chirurgischen Eingriffen – Ergebnisse einer randomisierten, referenzkontrollierten Studie. J Pharmakol Ther 2000; 4: 99–108.
- Kinzler E, Krömer J, Lehmann E: Wirksamkeit eines Kava-Spezial-Extraktes bei Patienten mit Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen nicht-psychotischer Genese. Arzneimittel Forsch/Drug Res 1991; 41 (I), 6: 584–588.
- Woelk H: Behandlung von Angst-Patienten. Z Allgemeinmed 1993; 69: 272–277.
- Lehmann E, Kinzler E, Friedemann J: Efficacy of a special Kava extract (*Piper methysticum*) in patients with states of anxiety, tension and excitedness of non-mental origin. A double-blind placebo-controlled study for four weeks treatment. Phytomedicine 1996; 2: 113–119.
- Volz HP, Kieser M: Kava-kava extract WS 1490 versus placebo in anxiety disorders – a randomized placebo-controlled 25-week outpatient trial. Pharmacopsychiatry 1997; 30: 1–5.
- Boerner RS, Berger W, Mannel M: Kava-Kava in der Therapie der generalisierten Angststörung. Der Nervenarzt 2000; 71 (Suppl. 1): 136.
- Malsch U, Kieser M: Efficacy of kava-kava in the treatment of non-psychotic anxiety, following pretreatment with benzodiazepines. Psychopharmacology 2001; 157: 277–283.
- Gastpar M, Klimm HD: Treatment of anxiety, tension and restlessness states with kava special extract WS 1490 in general practice. A randomized placebo-controlled double-blind multicenter trial. Zur Publ. eingereicht.
- Geier FP, Konstantinowicz T: Kava treatment in patients with anxiety. Phytother Res. Im Druck.
- Lehr S: Clinical efficacy of Kava extract WS 1490 in sleep disturbances associated with anxiety disorders. J Affect Disorders. Im Druck.
- Pittler MH, Ernst E: Efficacy of Kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. J Clin Psychopharmacol 2000; 20: 84–89.
- Stoller R: Leberschädigungen unter Kava-Kava-Extrakten. Schweizerische Ärztezeitung 2000; 81: 1335–1336.
- Strahl S, Ehret V, Dahm HH, Maier KP: Nekrotisierende Hepatitis nach Einnahme pflanzlicher Heilmittel. Dtsch Med Wochenschr 1998; 123: 1410–1414.
- Kraft M, Spahn TW, Menzel J, et al.: Fulminantes Leberversagen nach Einnahme des pflanzlichen Antidepressivums Kava-Kava. Zeitschrift für Phytotherapie 2002; 23: 267–281.

- Dtsch Med Wochenschr 2001; 126: 970–972.
- 40 Brauer RB, 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.–30.6.2001.
- 41 Saß M, Schnabel S, Kröger J, Liebe S, Schareck WD: Akutes Leberversagen durch Kava-Kava – eine seltene Indikation zur Lebertransplantation. [Poster/Abstract] 12. Workshop für experimentelle und klinische Lebertransplantation und Hepatologie. Wilsede 28.–30.6.2001.
- 42 Escher M, Desmeules J, Giotra E, Mentha G (2001) Hepatitis associated with Kava, a herbal remedy for anxiety. *BMJ* 2001; 322: 139.
- 43 Russmann S, Escher M, Stoller R, Lauterburg BH: Hepatotoxicity of kava (*Piper methysticum*)-containing herbal drugs – Recent cases in Switzerland and investigations regarding mechanism. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1991; 363: R.131, Bbstr. 501.
- 44 Russmann S, Lauterburg BH, Helbing A: Kava hepatotoxicity *Ann Intern Med* 2001; 135: 68–69.
- 45 Kuntz E, Kuntz HD: *Praktische Hepatologie*. Heidelberg: Barth Verlag; 1998.
- 46 Teschke R: Toxische Leberschäden durch Arzneimittel. *Dtsch Ärztlbl* 2001; Heft 40: C 2059–2064.
- 47 Teschke R: Arzneimittelbedingte Lebererkrankungen. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 305–326.
- 48 Russmann S: persönliche Mitteilung; 2002.
- 49 Siegers CP: Kava-Kava: BfArM-Schnellschuss [Leserbrief]. *Dtsch Apoth Ztg* 2001; 141: 5729.
- 50 Dierkes-Globisch A, Schäfer R, Mohr HH: Asymptomatische Diclofenac-induzierte akute Hepatitis. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125: 797–800.
- 51 Schneider AR, Hartmann D, Arnold JC, Bohrerer MH, Riemann JF: Phenprocoumon-assoziierte nekrotisierende Hepatitis. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 457–459.
- 52 Stevinson C, Huntley A, Ernst E: A systematic review of the safety of kava extract in the treatment of anxiety. *Drug and Safety* 2002; 25: 251–261.
- 53 Waller DP: *The Nature Foods Merchandiser*; April 2002.
- 54 Schmidt M, Nahrstedt A: Ist Kava lebertoxisch? *Dtsch Apoth Ztg* 2002; 142: 1006–1011.
- 55 http://www.bfarm.de/de_ver/arzneimittel/amrisiken/stufenplan/Besch-Kava-Final.pdf

Summary

Kava (*Piper methysticum*): The tragedy of a wrong judgement
*Cold watery extracts of Kava (*Piper methysticum*) rootstocks have been traditionally used for centuries on the Pacific Islands due to the effect of Kava in inhibiting anxiety and aggression without any hepatotoxic effects when consumed in moderation. According to the distribution pattern of the Kava pyrone, watery and industrially manufactured ethanolic and acetonic extracts are similar. In clinical pharmacological studies, there is a difference in the profile of action between Kava extracts and benzodiazepines. Clinical studies carried out according to Good Clinical Practice guidelines show the efficacy satisfactorily. Following the analysis of the reported hepatotoxic cases, the withdrawal with immediate effect demanded by the Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) due to the cited risks is not comprehensible and it is exactly for this reason that the Commission E has issued recommendations for the use of Kava extracts.*

Key words

Piper methysticum, kava, pharmacology, toxicology, efficacy, safety, hepatotoxicity