

Dieter Loew · Michael Habs
Hans-Dieter Klimm · Gösta Trunzler

PHYTO- PHARMAKA- REPORT

*Rationale Therapie
mit pflanzlichen
Arzneimitteln*

Zweite, überarbeitete
und erweiterte Auflage

STEINKOPFF
DARMSTADT

1933
A

42/7



1933

Auswahl von fixen Arzneimittelkombinationen, ohne Anspruch auf Vollständigkeit

- Ardeyson Dragees ED Baldrianwurzel-Trockenextrakt 100 mg, Hopfenzapfen 24 mg
 Baldriapan N Entspannungs-Dragees ED Baldrianwurzel-Trockenextrakt 95 mg, Hopfenzapfen-Trockenextrakt 15 mg
 Euvegal forte Dragees ED Baldrianwurzel-Trockenextrakt 160 mg, Melissenblätter-Trockenextrakt 80 mg
 Hovaletten Filmtbl. ED Baldrianwurzel-Trockenextrakt 200 mg, Hopfenzapfen-Trockenextrakt 45,5 mg
 Ivel Schlaf-Dragees Filmtbl. ED 250 mg Baldrianwurzel-Trockenextrakt, 60 mg Hopfenzapfentrockenextrakt
 Kytta Sedativum Dragees ED Baldrianwurzel-Trockenextrakt 100 mg,
 Pantival novo Dragees ED Baldrianwurzel-Trockenextrakt 160 mg, Melissenblätter-Trockenextrakt 80 mg
 Pascosedon Filmtbl. ED Baldrianwurzel-Trockenextrakt 56 mg, Melissenblätter-Trockenextrakt 28 mg, Hopfenzapfentrockenextrakt 28 mg
 Phytonoctu Filmtbl. ED Melissenblätter-Trockenextrakt 60 mg, Passionsblumenkraut-Trockenextrakt 70 mg,
 Seda Kneipp N Dragees ED Baldrianwurzel-Trockenextrakt 77 mg, Hopfenzapfen-Trockenextrakt 18,8 mg
 Sedacur forte Beruhigungsdragees ED Baldrianwurzel-Trockenextrakt 75 mg, Hopfenzapfen-Trockenextrakt 23 mg, Melissenblätter-Trockenextrakt 45 mg
 Selon Dragees ED Baldrianwurzel-Trockenextrakt 225 mg, Hopfenzapfentrockenextrakt 30 mg
 SX Valeriana comp. Dragees ED Baldrianwurzel-Trockenextrakt 160 mg, Melissenblätter-Trockenextrakt 80 mg

ED = Einzeldosis Extrakt pro Zubereitungsform

3.2 Angst-, Spannungs- und Unruhezustände

Zu den Angst-, Spannungs- und Unruhezuständen, bei denen Phytopharmaka im Rahmen eines Therapiekonzeptes sinnvoll einsetzbar sind, gehören die generalisierten Angststörungen (frei flottierende Ängste, ICD-10 (F 41.1)) und Phobien (ICD-10 (F40)), d. h. Ängste, die in bestimmten, gut definier-

baren Situationen auftreten, die objektiv aktuell ungefährlich sind. Die Befürchtungen des Patienten können auf einzelne Symptome wie Palpitationen, Schwächegefühl gerichtet sein und sind oft mit weitgehender Furcht assoziiert vor Kontrollverlust, Verrücktheit und mit Todesangst. Auch bei ängstlich-depressiver Verstimmtheit (F 41.2) sowie im Rahmen der Bewältigung von Anpassungsstörungen (F 43.2) sind Phytopharmaka indiziert. Anpassungsstörungen treten üblicherweise in Lebensphasen auf, in denen die Integrität des Sozialgefüges eines Individuums belastet wird (Trennungsphasen, Umzug usw.) oder wenn ein neuer Lebensabschnitt beginnt (Ausscheiden aus dem aktiven Berufsleben, Klimakterium, Wegzug der Kinder aus dem Elternhaus usw.). Die Anpassungsstörungen und die generalisierten chronischen Angststörungen stellen die wichtigsten Indikationsgruppen für pflanzliche Anxiolytika dar.

Phytopharmaka für eine rational begründbare vertragsärztliche Verordnung

*** Piperis methystici rhizoma (Kava-Kava-Wurzelstock)**

Als Droge verwendet wird der Wurzelstock dieser in der Südsee beheimateten Pflanze.

Wirkungs- und wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe

Extrakte aus dem Wurzelstock enthalten pharmakologisch relevante Kava-Lactone. Im Tierexperiment zeigen Kava-Lactone eine Dämpfung des limbischen Systems, wirken über eine Abnahme des Skelettmuskeltonus zentral muskelrelaxierend, ohne Fremd- und Eigenreflexe zu beeinflussen, sedieren ohne direkte narkotisch-hypnotische Wirkung, besitzen spasmolytische, antikonvulsive und lokalanästhetische Eigenschaften. Es sind eine Reihe pharmakologischer Wirkungen belegt, die auch für Benzodiazepine bekannt sind; eine Interaktion mit Benzodiazepin-Rezeptorbindungsstellen konnte bisher nicht gezeigt werden.

Pharmakokinetik

Kava-Lactone werden aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und sind zerebral bioverfügbar. Die Resorption aus einem auf Kava-Lactone standardisierten Spezialextrakt war signifikant besser als nach Gabe der Reinsubstanzen oder von Mischungen der Reinsubstanzen. Kava-Lactone werden im Urin unverändert und als Metaboliten sowie unverändert über den Stuhl ausgeschieden.

Toxikologie

Reine Kava-Lactone und ein auf Kava-Lactone standardisierter Spezialextrakt (WS 1490) sind nur gering toxisch. Eine Organotropie bei akuter Intoxikation (orale LD₅₀ 1800 mg/kg KG Maus) ließ sich nicht zeigen. Halbjahresstudien für WS 1490 an Ratten und Hunden mit täglicher Gabe von bis zu 320 mg/kg KG bei Ratten und 60 mg/kg KG beim Beagle-Hund verliefen ohne Todesfälle, Adaptationsprozesse an die hohe Substanzbelastung in der Leber (zentrilobuläre Hypertrophie) und im Nierengewebe der Ratte (hyaline Tröpfchen, Epithelpigmentierung der proximalen Tubuli) wurden mitgeteilt. Untersuchungen des Extraktes auf Mutagenität (Ames-Test) und im Mikronukleus-Test zeigten keine Hinweise auf ein genotoxisches Potential.

Klinische Studien

Die überwiegende Zahl humanpharmakologischer (Tabelle 3.2) und klinischer Studien (Tabelle 3.3) sind entweder placebokontrolliert oder referenzkontrolliert (Benzodiazepine) mit dem Spezialextrakt WS 1490 durchgeführt worden, der auf 70 % Kava-Lactone eingestellt ist. Die Wirksamkeit von 3 × 100 mg dieses Extraktes pro Tag ist für Angst-, Spannungs- und Unruhezustände belegt. Erste signifikante Besserungen im Vergleich zu Placebo werden nach einwöchiger Therapie mitgeteilt (Hauptzielvariable: Score der Hamilton-Angst-Skala), Verlaufsdaten liegen bis zu 6 Monaten vor. Sowohl die „somatische“ als auch die „psychische“ Angst besserten sich im Verlauf der Therapie signifikant. Während akute Wirkungen auf das Schlafverhalten (Verkürzung der Einschlafzeit, Zunahme der Tiefschlafphasen, keine Beeinflussung des REM-Schlafes) und auf kognitive Prozesse (Verbes-

Tabelle 3.2. Humanpharmakologische Untersuchungen mit normierten Kava-Kava-Extrakten

Autor	Dosis, Dauer	Zielgrößen	Ergebnisse
Herberg 1991	300 mg/Tag Kava-Kava- Extrakt bzw. Placebo 15 Tage	Orientierung, Kon- zentration, Reaktion auf Reize bzw. Auswahlsituation, Reaktionsfähigkeit unter Streß, Vigilanz, motorische Koordi- nation	Zwischen Kava-Kava- Extrakt und Placebo kein relevanter Unter- schied im Hinblick auf das sicherheitsbedeut- same Leistungsvermö- gen, Befindenseite
Herberg 1992	300 mg/Tag Kava-Kava- Extrakt bzw. Placebo 8 Tage, 0,5 ‰ Blut- alkohol	Orientierung, Kon- zentration, Reaktion auf Reize bzw. Aus- wahlsituation, Reak- tionsfähigkeit unter Streß, Vigilanz, mo- torische Koordina- tion	Zwischen Kava-Kava- Extrakt und Placebo keine Unterschiede bei zusätzlicher Alko- holgabe, d. h. keine die reine Alkoholwir- kung übersteigenden Leistungsstörungen
Johnson et al. 1991	300, 600 mg/Tag Kava- Kava-Extrakt bzw. Placebo 7 Tage	Quantitatives EEG, evozierte Potentiale, psychometrische Tests zur Beurteilung kognitiver Leistung, emotionaler, allge- meiner Persönlich- keitsbereitschaft	↑ β -, insbes. β_2 - Welle, ↓ α -Aktivität, Delta/Theta-Aktivität unbeeinflusst, Latenz- verkürzung im β -Be- reich, Zunahme emo- tionaler Stabilität und Erhöhung der Akti- vierbarkeit
Emser, Bartylla 1991	150, 300 mg/Tag Kava-Kava- Extrakt bzw. Placebo 3 Tage	Polygraphisches Schlaf-EEG mit Elektromyogramm und Elektrookulo- gramm, Schlafquali- tät, subjektive Be- findlichkeit	Einschlaf-, Slow- wave-, REM-Latenz verkürzt, Abnahme Schlafstadium 1, Zunahme des Tief- schlafs (Stadium 3/4), REM-Schlaf unbeein- flußt, Schlafqualität verbessert
Geßner, Cnota 1994	120 mg Kava-Kava- Extrakt, 10 mg Diaze- pam bzw. Placebo Einmalgabe	Ruhe-EEG, Vigilanz-EEG, Flimmerverschmel- zungsfrequenz, Pauli- Test, Reaktionszeit, Mehrfachwahl- reaktionstest	Relative Delta/Theta- Aktivität: Diazepam ↓, Kava-Kava-Extrakt ↑, relative α -Aktivität ↓ nach Kava-Kava-Ex- trakt und Diazepam. β -Aktivität ↑ unter Diazepam, Kava-Kava- Extrakt fördert die Entspannung, steigert die Leistungsfähigkeit

Tabelle 3.3. Randomisierte Doppelblindstudien von Kava-Kava als Anxiolytikum

Autor/Jahr	Fälle	Dosis Kava-Lactone (mg/Tag)	Dauer (Tage)	Indikation	Zielparameter
Warnecke et al. 1990	20 Verum 20 Placebo	30-60	56	klimakterisches Syndrom	Kupperman-Index*, ASI*, Patiententagebuch
Warnecke 1991	20 Verum 20 Placebo	210	56	klimakterisches Syndrom	HAMA*, DSI*, Kupperman-Index*, CGI*, Patiententagebuch
Kinzler et al. 1991	29 Verum 29 Placebo	210	28	Angst, Spannung, Erregung	HAMA*, EWL*, CGI*
Woelk 1993	57 Verum 59 Oxazepam 56 Bromazepam	210	43	Angst	HAMA, EAAS, EWL, CGI, kein Unterschied
Volz 1995	50 Verum 50 Placebo	210	42	Angst, Spannung, Unruhe	HAMA*, CGI*, Bf-S*
Volz et al. 1997	52 Verum 49 Placebo	210	25 Wochen	Angst, Spannung, Unruhe	HAMA*, CGI*, SCL-90-R, Bf-S

ASI = Angst-Status-Inventar, HAMA = Hamilton-Angst-Skala, CGI = Clinical Global Impression, DSI = Depression-Status-Inventar, EAAS = Erlanger Skala für Angst, Aggression, Spannung, Bf-S = Befindlichkeits-Skala nach von Zerssen, EWL = Eigenschaftswörterliste, SCL-90-R = Self-report symptom inventory 90 items - revised. * = signifikant

serung der Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen) humanpharmakologisch belegt sind, spricht die klinische Erfahrung dafür, daß bei der heute üblichen Tagesdosis von 3×100 mg Extrakt (entsprechend 3×70 mg Kava-Lactone) einige Tage vergehen, bis der ängstlich verstimmte Patient eine hinreichende Wirksamkeit verspürt.

Unerwünschte Wirkungen

Sehr selten leichte Magen-Darm-Beschwerden und allergische Hautreaktionen, Juckreiz. Aufgrund ethnomedizinischer Erfahrungen sollte bei längerer Einnahme auf eine passagere Gelbverfärbung der Haut, Pupillenerweiterung, Störung des Nahsehens und Koordination der Augenbewegung als denkbare Nebenwirkungen geachtet werden. In Einzelfällen sind unwillkürliche extrapyramidale Nebenwirkungen beschrieben worden. Zu einer möglichen Abhängigkeitsentwicklung beim Menschen liegen weder für den Fall der rituellen Anwendung in der Südsee (Kava-Zeremonie) noch für Reinsubstanzen (chemisch definiertes D-L-Kavain seit über einem Jahrzehnt in Deutschland im Handel) noch für Kava-Extrakte experimentelle Daten oder Fallmitteilungen vor.

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind nicht bekannt. Gezielte Untersuchungen an Probanden brachten keine Hinweise auf eine Konzentrationsbeeinträchtigung bei gleichzeitiger Gabe von Ethanol (Blutalkoholspiegel 0,5‰). Generell ist bei zentral wirksamen Pharmaka – zumindest im Einzelfall – eine Wirkungsverstärkung von Alkohol, Barbituraten, Psychopharmaka und Muskelrelaxanzien möglich.

Gegenanzeigen: Bekannte Allergie gegen Kava-Kava, Schwangerschaft, Stillzeit und endogene Depressionen.

Tagesdosis: Extrakte mit einem Gehalt von 60 – 210 mg Kavalactonen.

Dauer der Anwendung: eine Langzeittherapie ist unbedenklich, sollte aber ohne ärztlichen Rat nicht länger als 3 Monate durchgeführt werden.

Anwendungsgebiete, die eine vertragsärztliche Verordnung rechtfertigen: Nervöse Angst-, Spannungs – und Unruhezustände. Bei der entsprechenden Symptomatik stellen Kava-Extrakte eine sinnvolle Alternative zu chemisch definierten Arzneimitteln dar, die mehr Nebenwirkungen haben oder zur Abhängigkeit führen können.

Auswahl von zugelassenen bzw. monographiekonformen Fertigarzneimitteln, ohne Anspruch auf Vollständigkeit:

Antares 120 Tabletten ED 120 mg
Ardeydystin forte Dragees ED 75–120 mg
Cefakava 150 Dragees ED 150 mg
Kava-Phyton Dragees ED 63,3–115,7 mg
Kava-ratiopharm forte Kapseln ED 120 mg
Kavasporal forte Kapseln ED 47,5–52,5 mg
Laitan 100 Kapseln ED 100 mg
Limbao 120 Kapseln ED 120 mg
Sedalint Kava Filmtbl. ED 90–144 mg
SX Kava Kapseln ED 90–110 mg

ED = Einzeldosis Kava-Extrakt pro Zubereitungsform

3.3 Depressive Verstimmung

Die typische leichte bis mittelgradige depressive Verstimmung (ICD 10: F 32.0, F 32.1) ist durch die gedrückte Stimmung, Antriebsarmut und Abnahme der Aktivität gekennzeichnet. Man empfindet weniger Freude, zeigt weniger Interesse, die Konzentrationsfähigkeit nimmt ab, man fühlt sich abgeschlagen und müde. Häufig kommen Schlaf- und Eßstörungen hinzu. Die Stimmungslage ist gleichförmig, man reagiert nicht auf Änderungen der äußeren Umstände. Oft kommen „somatische“ Beschwerden hinzu. Von wiederholter depressiver Verstimmung (F 33) spricht man, wenn dieselben Symptome wiederholt auftreten, ohne daß Hinweise auf Episoden mit manischen Zügen vorliegen.

Phytopharmaka für eine rational begründbare vertragsärztliche Verordnung

*** Hyperici herba (Johanniskraut)**

Arzneilich verwendet werden die oberirdischen Teile der Pflanze.