

Antwortschreiben des Bundesministeriums für Gesundheit zur Kava-Kava-Thematik

Bonn, den 08. August 2002

Sehr geehrter Herr Dr. Pollmann,
sehr geehrter Herr Prof. Dr. Schilcher,
sehr geehrter Herr Dr. Adler,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 20.06.2002 an Frau Bundesministerin Schmidt, die mich gebeten hat, Ihnen zu antworten. Zur Frage der Zulassung von Kava-Kava-Präparaten liegt mir eine Stellungnahme des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vor.

Das BfArM hat das von Ihnen angesprochene Gutachten von Herrn Prof. Waller zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Kava-Kava-haltigen Arzneimitteln vom Bundesverband der Arzneimittelhersteller erhalten und geprüft. Das Institut kommt zu dem Ergebnis, dass dem Gutachter die vollständige Begründung der Kava-Kava-Entscheidung des BfArM nicht vorgelegen habe. Das Erkenntnismaterial, welches Herr Prof. Waller zur Erstellung seines Gutachtens vom 15.02.2002 vorlag, sei nicht das, welches das BfArM zur Grundlage seines Bescheids vom 14.06.2002 gemacht habe.

Die Behauptung, dass Leberreaktionen unter Kava-Kava in Völkern auf den Inseln des Südpazifiks nicht gefunden worden wären, ist nicht richtig. J. Malani von den Fiji-Inseln hat Erhöhungen von Leberenzymen bei Kava-Kava-Trinkern in seinem Land gefunden (www.spc.org.nc/ois/documents/kava%20article%20DrMalani.pdf) und Mathew et al. haben über Leberschäden bei Aborigines in Australien mit hohem Kava-Kava-Konsum berichtet (Med J Aust 1988; 148: 548-555).

Außerdem wurde das BfArM von Behördenvertretern aus Südostasien dahin gehend unterrichtet, dass Reaktionen auf Kava-Kava durchaus hätten übersehen werden können, weil niemand unter einem entsprechenden Verdacht dieser Frage nachgegangen ist und in diesen Ländern die dafür notwendige und vorhandene „medizinische Infrastruktur“ auch nicht geeignet ist. Zusätzlich ist denkbar, dass die in diesen Regionen hergestellten wässrigen Extrakte ein anderes Profil von Inhaltsstoffen aufweisen als die Etha-

nol- und Acetonextrakte, die den Arzneimitteln in den westlichen Industrieländern zu Grunde liegen.

Eine fehlende Neigung der Ärzte, im Fall des Beobachtens von Leberreaktionen überhaupt einen Kausalitätsbezug zu einer vorangegangenen Kava-Kava-Behandlung in Betracht zu ziehen, sowie die Tatsache, dass Patienten mit schweren Erkrankungen der Leber möglicherweise eher bei anderen Ärzten bzw. in anderen Kliniken auftauchen als dort, wo ihnen die Kava-Kava-Produkte verordnet wurden, könnte eine Erklärung für ihren weiteren Einwand sein.

Auf der Basis von randomisierten kontrollierten Studien ist für den von der Kommission E empfohlenen Dosisbereich nicht (mehr) von einer erwiesenen anxiolytischen Wirksamkeit der Kava-Kava-Produkte auszugehen. Die Wirksamkeit der vom BfArM genannten Alternativen ist dagegen unbestritten. Außerdem sind unter den Benzodiazepinen, als mögliche Alternativpräparate, nur nicht schwer wiegende hepatotoxische UAWs im Spontanmeldesystem des BfArM erfasst. Das Potenzial der Benzodiazepine eine Abhängigkeit auszulösen, ist ernst zu nehmen. Gegen diese Art von Gefahren (anders als bei Hepatotoxizität) ist aber die bestehende Verschreibungspflicht das geeignete Mittel.

Der Einwand, dass für Kava-Kava als Anxiolytikum aus der Gruppe der Arzneimittel der „besonderen Therapierichtungen“ keine Alternative existiere, geht von einer falschen Voraussetzung aus, da für Kava-Kava-Produkte im empfohlenen Dosisbereich keinerlei nachgewiesene anxiolytische Wirksamkeit besteht.

Die Kommission E hat laut AMG Funktionen in Zulassungs- und Nachzulassungsverfahren, nicht aber in Pharmakovigilanzverfahren. Gemäß der Verwaltungsvorschrift zum Stufenplan wurde ihr jedoch das Anhörungsschreiben zur Information übersandt. Die daraufhin erfolgte Stellungnahme wurde in die Über-

legungen des Bf ArM einbezogen und teilweise umgesetzt (Widerruf der Zulassung für Kombinationspräparate, Vorschlag einer Unterstellung unter die Verschreibungspflicht). Allerdings wurde der Vorschlag der Kommission E nicht vollständig umgesetzt, wozu das Bf ArM auch nicht verpflichtet war. Der Kommission E wurde in der Folge der Bescheid mit seiner umfangreichen Begründung übersandt. Die genannten Gründe wurden auf der Sitzung am 03.07.2002 noch einmal erläutert. Die Kommission E wurde somit nicht übergangen.

Das BfArM musste zwingend in dem Augenblick handeln, als seine Nutzen-Risiko-Abschätzung abgeschlossen und zu einem negativen Ergebnis gekommen war. Es hätte die Patienten nicht über etwa drei Wochen (Bescheid am 14.06.2002 - Sitzung der Kommission E am 03.07.2002) einem von ihm erkannten unvertretbar hohen Risiko im Hinblick auf eine bevorstehende Sitzung der Kommission E aussetzen dürfen, weil eben diese Kommission in der in

Rede stehenden Entscheidung keine Zuständigkeit und daher auch nicht die Möglichkeit besitzt, dem BfArM einen Teil seiner Verantwortung abzunehmen. In einer solchen Situation müssen unverzüglich wirksame Maßnahmen zur Gefahrenabwehr ergriffen werden.

Einen Verstoß gegen die Vorschriften des AMG kann ich im vorliegenden Fall somit nicht feststellen. Die Entscheidung des BfArM zum Widerruf der Zulassungen von Kava-Kava-haltigen und Kavainhaltigen AM ist dagegen, auf der Grundlage der erfolgten Nutzen-Risiko-Abwägung, gerechtfertigt.

Eine Grundlage für eine von Ihnen geforderte Aufhebung des Beschlusses des BfArM sehe ich daher nicht.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Horst Möller

Anmerkung von Prof. Schilcher zum Brief von Prof. Loew

Herr Prof. Dr. Dr. D. Loew hat sich als Facharzt für Klinische Pharmakologie sehr intensiv mit dem Nutzen-Risiko-Verhältnis von Kava-Kava-Zubereitungen beschäftigt und er hat dem ZÄN den folgenden Brief an die Frau Ministerin Ulla Schmidt zur Verfügung gestellt, mit der Erlaubnis, seine wissenschaftliche Stellungnahme in der

Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren zu veröffentlichen. Damit erübrigt sich eine Entgegnung des ZÄN auf den Brief von Herrn Dr. H. Möller, da der ZÄN in der Sache nichts anderes hätte vortragen können.

Prof. Heinz Schilcher
27. August 2002

Entgegnung von Prof. Loew zum Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit

Betr: 110-43262-1; Kava-Kava

Sehr geehrte Frau Ministerin Schmidt!

Zu Ihrer Information schreibe ich diesen Brief bewusst an Sie, da ich davon ausgehe, dass die Beantwortung aus Zeitgründen verständlich weitergeleitet wird. Er bezieht sich auf die Beantwortung der Schreiben an Prof. Dr. Bauer sowie des Zentral ver-

bandes der Ärzte für Naturheilverfahren (ZÄN) durch Dr. H. Möller. Hierzu möchte ich als Arzt und Wissenschaftler folgenden Kommentar abgeben.

Es wird festgestellt: „Die Behauptung, dass Leberreaktionen unter Kava-Kava in Völkern auf den Inseln des Südpazifiks nicht gefunden wären, ist nicht richtig“ und Malani J bzw. Mathews et al. zitiert, die über Erhöhungen von Leberenzymen bei Kava-Kava-Trinkern und über Leberschäden bei Aborigines in

Australien mit hohem Kava-Kava-Konsum berichten. Die Veröffentlichung wurde nur zum Teil richtig zitiert, falsch interpretiert sowie das abschließende Resümee völlig unbeachtet, da alkoholische Vorschädigung der Leber und hoher Kava-Kava-Konsum nicht berücksichtigt werden. Wörtlich heißt es: „There is no convincing evidence so far indicating direct kava toxicity to the liver when consumed traditional methods“ und weiter „it is impossible to make any conclusion from the cases reported in Germany until more information is known about the details of individual cases“.

Die Aussage von Dr. H. Möller steht darüber hinaus im Widerspruch zu dem angesehenen Ethnobotaniker Paul Alan Cox (Streit um Südsee-Droge Kava, Presseinformation, Mittwoch 19.6.2002, Gesundheit/Umwelt, Freizeit/Kultur), der die Kritik an der Südsee-Droge zurückweist, wonach diese Leberschäden hervorrufen soll. Seine Forschungsarbeiten im Südpazifik, wo die Droge regelmäßig konsumiert wird, hatten keine Hinweise auf ein erhöhtes Lebererkrankungsrisiko ergeben.

Es wird ohne konkrete phytochemische Analysen behauptet, dass die in diesen Regionen hergestellten wässrigen Extrakte ein anderes Profil von Inhaltsstoffen aufweisen als die Ethanol- und Acetonextrakte, die den Arzneimitteln in den westlichen Industrieländern zu Grunde liegen. Offensichtlich ist nicht bekannt, dass polare Stoffe in wässrige und ethanolische bzw. acetonische Extrakte übergehen. Nach Untersuchungen zu Gehalt und Zusammensetzung an Inhaltsstoffen des Kava-Trankes aus traditioneller Herstellung zu den ethanolischen und acetonischen Auszügen enthält der aus 10g Drogenpulver mit 100 ml Wasser hergestellte wässrige traditionelle Extrakt 71,6 mg Kavapyrone, das sind umgerechnet auf 300 ml Tagesdosis 210 mg Kavapyrone, während der Gehalt an Kavapyronen im ethanolischen 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, ethanolischer und acetonischer Auszug, von natürlichen Schwankungen abgesehen, weitgehend vergleichbar (Loew D. Dtsch. Apoth. Ztg. 142: 1012-1020, 2002, Dissertation Lazar-Schurreit, FU Berlin bei Prof. Hansel).

Es wird ausgeführt, dass „auf der Basis von randomisierten kontrollierten Studien für den von der Kommission E empfohlenen Dosisbereich nicht (mehr) von einer erwiesenen anxiolytischen Wirksamkeit der Kava-Kava-Produkte auszugehen ist. Die Wirksamkeit der vom BfArM genannten Alternativen ist dagegen unbestritten. Außerdem sind unter den

Benzodiazepinen ~als mögliche Alternativpräparate nur nicht schwer wiegende hepatotoxische UAWs im Spontanmeldesystem des BfArM erfasst“. Auch diese Aussage von Dr. H. Möller entspricht nicht dem wissenschaftlichen Wissensstand. Zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Arzneimittels gehören Unterlagen zum pharmakologischen Wirkprofil. Dies geht u.a. aus der allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien vom 5. Mai 1995 hervor: „Einerseits muss diese Untersuchung die Wirkung hinreichend beschreiben, die die Grundlage für die empfohlene praktische Anwendung bilden.“ Der § 22 Abs. 2 Satz 1 AMG 2 (5) fordert im Rahmen der Zulassung u.a. „die Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Versuche“. Aus zahlreichen experimentellen Arbeiten der letzten Jahrzehnte geht das besondere und von den Benzodiazepinen abweichende pharmakologische und klinisch-pharmakologische Wirkprofil hervor. Danach unterscheidet sich Kava-Kava in der anxiolytischen Wirkung deutlich von chemisch definierten Substanzen wie den Benzodiazepinen. Die klinische Wirksamkeit ist durch ältere Studien und erst recht durch neuere Prüfungen mit definierter Indikation nach ICD-10 bzw. DSMR-III-R belegt und entspricht nach einer Metaanalyse von 7 Studien mit guter methodischer Qualität von Pittler et al. aus Exeter dem EBM-Level 1 (Pittler M.H., Ernst E. J Clin Psychopharmacol 20: 84-89, 2000). Erstaunlich ist die Behauptung des fehlenden Nachweises der Wirksamkeit, wenn man den Entwurf der Positivliste berücksichtigt, in der Kava-Kava nach EBM-Prüfung durch Sachverständige sogar im Hauptteil der Positivliste steht. Von den älteren Benzodiazepinen Diazepam, Oxazepam, Bromazepam liegen keine derartigen Studien vor, auch das hepatotoxische Risiko (Kava 0,008 pro 1 Million Tagesdosen, Oxazepam 1,23 pro 1 Million Tagesdosen, Diazepam 2,12 pro 1 Million Tagesdosen, Schmidt M., Nahrstedt A. Dtsch. Apoth. Ztg. 142: 58-63, 2002) und die Zahl an Todesfällen ist größer. Zusätzlich besteht ein hohes Abhängigkeitsrisiko sowie eine unbestrittene Suizidgefahr. Kava-Kava ist diesbezüglich klinisch-pharmakologisch und klinisch besser belegt als die genannten Benzodiazepinen.

Erst recht unverständlich wird der Widerruf der Zulassung, wenn die Nutzen- und insbesondere Risikobewertung von ausländischen Fachleuten und Institutionen (FDA) berücksichtigt werden. C. Stevinson et al. (Drug and Safety 25 (4), 251-267, 2002) kommen zum Thema Safety von Kava-Kava zur Schlussfolgerung: „Data from short term post-marketing surveillance studies and clinical trials suggest that adverse events are, in general, rare, mild

und 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." Auch der international renommierte Pharmakologe und Toxikologe Prof. Dr. med. D. P. Waller, Illinois/USA (The Nature Foods Merchandiser, April 2002), schreibt: „Kava when taken in appropriate dosis, 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, possible effecting the substance's toxicity." In the report, delivered to the FDA on Feb. 19, Waller criticized the German and Swiss case reports as lacking in „specific clinical and historical information" and recommended they be „revisited where possible to obtain further information".

Am 29.6.2002 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."

Vom Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht vom 22.1.2002 wurden Kava-Kavahaltige Arzneimittel unter die Rezeptpflicht gestellt und in der aktuellsten Fach- und Gebrauchsinformation vom 7.5.2002 werden detailliert Gegenanzeigen und Nebenwirkungen angegeben.

Literarisch fällt mir hier nur noch ein:

*„(Thou com'st in) such a questionable shape:
Something is rotten in the state offDenmark"
(Hamlet 1,4).*

Die Auffassung, dass die Kommission E laut AMG Funktionen in Zulassungs- und Nachzulassungsverfahren, nicht aber in Pharmakovigilanzverfahren hat, ist nicht nachvollziehbar. Nach § 25 Abs. 7 Satz 4 AMG hat die zuständige Bundesoberbehörde bei Zulassungsentscheidungen über Arzneimittel der bestimmten Therapierichtungen die zuständige Kommission zu beteiligen, sofern eine vollständige Versagung der Verlängerung nach § 105 Abs. 3 Satz 1 AMG beabsichtigt oder Entscheidung von grundsätzlicher Bedeutung ist. Für den Fall des Widerrufs einer Zulassung für Arzneimittel der bestimmten Therapierichtung fehlt allerdings in § 39 AMG eine Vorschrift. Dieser Punkt ist deshalb von

Bedeutung, da eine mangelhafte Information erfolgte und der toxikologische, pharmakologische, klinisch-pharmakologische und klinische Sachverstand sowie die Vorschläge der Kommission nicht berücksichtigt wurden. Nähere Einzelheiten sollten Sie aus den verschiedenen Protokollen der Kommission E entnehmen, die Ihnen zugänglich sind. Zu Recht haben sich die Sachverständigen der Kommission in einer Erklärung zum bestimmungsgemäßen Gebrauch von Kava-Kava geäußert. Auch sollte der Stellungnahme und dem Veto des ZÄN (Zentralverband der Ärzte für Naturheilverfahren) mit rund 8.000 Ärztinnen und Ärzten, die schätzungsweise 26 Millionen Patienten jährlich behandeln, vom Bundesministerium für Gesundheit mehr Beachtung beigemessen werden.

Das Ansehen der Kommission E, die sich seit Jahrzehnten kritisch taxonomisch, phytochemisch, toxikologisch, pharmakologisch, klinisch-pharmakologisch und klinisch mit pflanzlichen Arzneimitteln befasst und weltweit anerkannte Monografien veröffentlicht hat, ist durch die voreilige und nicht dem derzeitigen Wissensstand entsprechende Verurteilung von Kava-Kava beschädigt worden.

Angesichts der Unterbewertung des tatsächlichen experimentellen, klinisch-pharmakologischen und erst recht unterschiedlichen Wirkprofils zu Benzodiazepinen sowie der klinischen Wirksamkeit bei Überbewertung des Risikos bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch ist eine erneute Überprüfung des Nutzen/Risikos zwingend und sollte zur Verhinderung von Unsicherheiten bei Ärzten und Patienten erfolgen. Die zum 1.7.2002 angekündigte Verschreibungspflicht, der Vorschlag des ZÄN vom 20.6.2002 und die vom ZÄN und der Kommission E vorgeschlagenen Auflagen hätten mit Sicherheit gereicht.

*„Ein Urteil lässt sich widerlegen, aber niemals ein Vorurteil."
(Marie von Ebner-Eschenbach)*

Mit freundlichen Grüßen

ProfDr. Dr. med. D. Loew
Arzt für Pharmakologie
Klin. Pharmakologie

Kopie: Prof. Dr. Bauer, München
Kopie: ZÄN, Freudenstadt
Kopie: Prof. E. Ernst, Exeter