



Zum Widerruf von Kava-Extrakten

Politikum oder fachliche Fehlbeurteilung

Einleitung

Ein Jahr nach dem Widerruf der Verkehrsfähigkeit von Kava-Extrakten am 14.6.2002 (1) ist die Antwort auf die Frage Politikum oder fachliche Fehlbeurteilung nach Überprüfung des Nutzen/Risikos aus wissenschaftlicher Sicht möglich. Ungeklärt für das voreilige Verbot sind die Hintergründe für die nicht nachvollziehbare Entscheidung. Wenn auch derzeit keine Kava-Extrakte zur Verfügung stehen, so ist eine sachlich-fachliche Überprüfung der damaligen Entscheidung des BfArM zwingend, nicht nur zur Rechtfertigung einer jahrzehntelangen traditionellen und rationalen Anwendung von Kava-Extrakten, sondern auch um einen weiteren Verlust von toxikologisch, pharmakologisch, klinisch-pharmakologisch und klinisch geprüften sowie in der täglichen ärztlichen Praxis bewährten pflanzlichen Arzneimitteln aus dem Therapieschatz zu verhindern. Die nachfolgenden Ausführungen befassen sich deshalb mit dem länger bekannten sowie aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand zu Kava-Extrakten.



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

Unterscheidet sich der in Polynesien angewendete traditionelle Kava-Trank von industriell hergestellten Kava-Extrakten?

Ein kalter Wasserauszug vom Kava-Kava-Wurzelstock wird seit Jahrhunderten traditionell auf den Inseln des Pazifiks bei religiös-zeremoniellen und sozialen Anlässen in einer deutlich höheren Tagesdosis als in unseren Breiten getrunken, bei spärlichen Mitteilungen über angebliche toxikologische Risiken (2). Das nichtalkoholische Getränk wirkt erfrischend, entspannend, angst- und aggressionshemmend, muskelrelaxierend, ohne das Bewusstsein und das Denkvermögen negativ zu beeinflussen (3, 4). METHEWS et al. (5) berichten zwar über eine Erhöhung von Leberenzymen bei Kava-Trinkern und Leberschädigungen bei Aborigines in Australien nach einem hohen Kava-Konsum und schreiben: „There is no convincing evidence so far indicating direct kava toxicity to the liver, when consumed traditional methods ... it is **impossible** to make any conclusion from the cases reported in Germany

Titelthema

Tab. 1: Verteilung einzelner Kava-Laktone nach wässrigem Auszug bzw. industriellem Extrakt (11)
H1 = Kava-Trank (9), H vergleichbare Muster nach Typisierung (7)

Substanz	Typisierung nach Lebot et al.			Wässriger Auszug 3 x 100 ml		Industrielle Extrakte 60-120 mg Tagesdosis an Kava-Gesamt-Laktone
	H ¹	H	H	Fidschi	Hawaii	
DHK (Dihydrokavain)	4	4	2	65,1 mg,	79,2 mg	11 - 31 mg
DHM (Dihydromethysticin)	2	2	4	20,4 mg,	20,8 mg	11 - 19 mg
K (Kavain)	6	6	6	78,9 mg,	75,9 mg	18 - 29 mg
M (Methysticin)	5	3	5	24,9 mg,	18,9 mg	14 - 24 mg
DMY (Desmethoxyyangonin)	1	5	1	17,1 mg,	9,6 mg	4,4 - 9,5 mg
Y (Yangonin)	3	1	3	8,4 mg,	8,1 mg	8,1 - 18,9 mg
Summe				214,8 mg,	212,5 mg	66,5 - 131,4 mg

until more information is known about details of individual cases.“ In verschiedenen Bemerkungen wird unter anderem ausgeführt (6), dass „denkbar ist, 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“.

LEBOT et al. (7) haben das phytochemische Verteilungsmuster der pazifischen Kava-Pflanze nach absteigendem Gehalt der Laktone charakterisiert und in die Typen A-I eingeteilt. So enthält beispielsweise der Chemotyp A 521364 von den 6 Laktone mit 5 den höchsten Gehalt an Dihydromethysticin (DMH), mit 2 den zweithöchsten an Dihydrokavain (DHK) und mit 4 den niedrigsten an Kavain (K). Yangonin liegt mit 3 zwischen Desmethoxyyangonin (DMY) und Methysticin (M). In der Typisierung A-I ist die Konzentration der einzelnen Kava-Laktone variabel. So finden sich Kultivare, bei denen Yangonin an dritter (Typ I 643251) oder letzter (Typ H 246513) Stelle steht. Nach der unterschiedlichen Verteilung der Laktone bez. der Typisierung der Kultivare könnte die Verteilung 426513 für den von HÄNSEL et al. zitierten Kava-Trank dem Typ H 426351 bzw. 246513, für den Ethanol-Extrakt dem Typ 462531 bzw. 243561 und für

den Aceton-Extrakt dem Typ 462531 zugeordnet werden.

Folgt man den Angaben der traditionellen Herstellung des Kava-Trankes, dann wird durch Verreiben der gereinigten, entrindeten und klein geschnittenen Kava-Wurzel aus 10 g Drogenpulver mit 100 ml Wasser ein wässriger Extrakt mit etwa 70 mg Kava-Laktone hergestellt, was umgerechnet auf 300 ml Tagesdosis 210 mg Kava-Laktone entspricht (3, 8, 9). Demgegenüber beträgt der Gehalt an Kava-Laktone im ethanolischen Extrakt 119,2 bis 122,8 mg bzw. im acetonischen Extrakt 68,3 mg pro Tagesdosis und ist damit deutlich niedriger als im traditionellen Kava-Trank (9). Vergleicht man die mit dem Kava-Trank (3 x 100 ml) z.B. auf den Fidschi- oder Hawaii-Inseln (9) nach einer Dosis von 210 mg aufgenommene Menge an Kava-Laktone mit der Dosis von 60-120 mg nach Kava-Extrakten, dann liegt die Tagesdosis an DHK, K und DMY nach Gabe des Kaltwasser-auszuges über der Dosierung von 60-120 mg der Kava-Extrakte (Tab. 1). Da nur 3 Drogenchargen untersucht wurden (9), gelten die aufgeführten Dosierungsvergleiche nur für die geprüfte Zusammensetzung. Generell ist aber davon auszugehen, dass sich traditioneller Kava-Trank und industriell hergestellte Kava-Extrakte in der Zusammensetzung der Kava-Laktone nicht unterscheiden. In neueren Fin-

gerprint-Untersuchungen (TLC) konnte unter Verwendung verschiedener polarer Lösungsmittel für wässrige, ethanolische und acetonische Auszüge die qualitativ gleiche Verteilung der einzelnen Kava-Laktone bestätigt werden (10).

Ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung von Kava-Extrakten ein Risiko zu erwarten?

Basierend auf 24 Spontanberichten über Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen mit Leberbeteiligung zu Kava-Mono- bzw. Kombinations-Präparaten wurde im Jahre 2001 ein schriftliches Anhörungsverfahren der Stufe II eingeleitet mit der Feststellung, dass nach derzeitigem Erkenntnisstand der begründete Verdacht besteht, dass Kava-Extrakte bzw. 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 76, da dem BfArM insgesamt 39 spontan gemeldete hepatotoxische Verdachtsfälle, davon 3 mit tödlichem Verlauf, vorliegen (1). Die dem BfArM gemeldeten (1) und aus der Schweiz und Deutschland publizierten Fälle (12-20) wurden inzwischen von verschiedenen Institutionen und wissenschaftlichen Arbeitskreisen (21-34) überprüft mit dem Ergebnis einer unterschiedlichen Risikobeurteilung.

Nach einer näheren Analyse der hepatotoxischen Fälle durch SCHMIDT et al. (21) sind die gemeldeten Fälle fehlerhaft dokumentiert, unsauber recherchiert, enthalten Doppelmeldungen, berücksichtigen keine Vorschäden wie Komedikation, langjährigen Alkoholmissbrauch sowie Dosis und Anwendungsdauer. Aus dem „wahrscheinlich“ abgeleiteten Zusammenhang wurde eine Inzidenz von 0,008 Fällen pro 1 Million Tagesdosen ethanolischer Kava-Extrakte entsprechend 1 Fall bei 25 Millionen Anwendungstagen errechnet, eine Inzidenzschätzung, die um den Faktor 265 unterhalb des für Diazepam bekannten hepatotoxischen Risikos liegt. Zum gleichen Urteil kommen LOEW et al. (22) nach Überprüfung von 37 Meldungen mit verschiedenen Kava-Monoextrakten. Befasst man sich mit den möglichen, wahrscheinlichen und sicheren hepatotoxischen Fällen, so bleiben von 37 gemeldeten Fällen 15 übrig, wobei nur 2 gesichert sind. Werden Dosis und Einnahmedauer berücksichtigt, dann wurden nach Einnahme bis zu 4 Wochen keine dosisabhängigen hepatotoxischen Effekte und bis zu 8 Wochen keine schwer wiegenden Leberschäden für die Dosis bis 210 mg beobachtet. Sehr ausführlich haben TESCHKE (23-25) bzw. TESCHKE et al. (26) die Einzelfälle analysiert. Entscheidungskriterium für einen kausalen Zusammenhang waren Alter, Geschlecht, Anamnese, Komedikation, Dosis, Therapie-dauer und insbesondere klinische

Symptomatik, Laborwerte wie Immunologie, Serumaktivitäten von Transaminasen, Histologie, Reexposition und differenzialdiagnostischer Ausschluss anderer Lebererkrankungen. Danach fand sich eine gesicherte kausale Assoziation einer toxischen Lebererkrankung für Kava-Extrakte bei einer Patientin mit positiver Reexposition, ein wahrscheinlicher oder möglicher kausaler Zusammenhang bei maximal 27 Patienten, während bei den übrigen 18 Fällen die Dokumentation unzureichend ist oder eine andere Lebererkrankung vorliegt. Die Hepatotoxizität von Kava-Extrakten ist existent, aber extrem selten und bei kurzer Anwendungsdauer, Dosen bis 210 mg und Beachtung von Risikofaktoren sowie Komedikation kalkulierbar und bei einer Verschreibungspflicht ärztlich steuerbar. Beim Vergleich des Kausalzusammenhangs des BfArM zur Entscheidung der MCA (Medicines Control Agency, London, 27) und EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicines Products, London, 28) besteht bei den meisten Fällen eine Diskrepanz, während MCA und EMEA nahezu identisch sind (25). SCHULZE et al. (29) halten nach Überprüfung der Einzelfälle die Entscheidung des BfArM ebenfalls für fragwürdig, da Leberschäden, Komedikation und Alkohol nicht berücksichtigt wurden. Nach ihrer Überprüfung besteht keine Dosisabhängigkeit. Nur in einem Fall ist die Kausalität durch Reexposition belegt. SIEGERS (30) spricht von einem Schnellschuss des BfArM.

In einer Placebo-kontrollierten Studie haben CONNOR et al. (31) die subjektive und objektive Verträglichkeit von 70 mg, 140 mg und 280 mg KavPure (standardisiert auf 70 mg Kava-Laktone) bei 31 Probanden beiderlei Geschlechts über 4 Wochen untersucht und fanden hinsichtlich der leberspezifischen Laborwerte und Sicherheitsparameter keinen Unterschied. Dosen bis zu 280 mg wurden subjektiv und objektiv symptomlos vertragen. Zu einer ähnlichen Ent-

scheidung kommen STEVINSON et al. (32): „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 international renommierte Pharmakologe und Toxikologe P. WALLER, Illinois/USA (33), schreibt: „Kava when taken in appropriate doses ... has no scientifically established potential for causing liver damage.“ Aber er warnte: ... „that any pharmacologically active agent can interact with drugs, pre-existing conditions and hypersensitivity reactions, possibly affecting the substance's toxicity.“ In der Mitteilung vom 27.6.2002 (34) 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.“

Dieser Beurteilung stehen die Aussagen des BfArM eines nicht vertretbaren Risikos bei fehlendem Nachweis der Wirksamkeit und die Risikobewertung von STICKEL et al. (35) gegenüber. Beim Abgleich der tabellarischen Auflistung von STICKEL et al. (35) mit den oben identisch zitierten Kasuistiken, stimmen vielfach Altersangaben, Geschlecht, Dosis, Anwendungsdauer und Begleitmedikation nicht überein, sind unvollständig und falsch zitiert. So handelt es sich bei den Fällen 1 und 2 um synthetisches DL-Kavain und nicht um Kava-Extrakte und der von RUSSMANN (18) zitierte Fall war wiederhergestellt.

Ist der Nutzen von Kava-Extrakten experimentell, human-pharmakologisch und klinisch belegt?

Nach der allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelpflichtlinien (36) gehören zur Beurteilung eines Arzneimittels Unterlagen zum pharmakologischen Wirkprofil, dezidiert heißt es: „Einerseits muss die Untersuchung die Wirkungen hinreichend beschreiben, die die Grundlage für die empfohlene praktische Anwendung bilden. Dabei müssen die Ergebnisse in quantitativer Form (Dosis/Wirkungskurve, Zeitwirkungskurve usw.) möglichst im Vergleich zu Stoffen mit gut bekannter Wirkung beschrieben werden.“ Der § 22 Abs. 2 Satz 1 AMG 76 (37) fordert im Rahmen der Zulassung u.a. „die Ergebnisse der pharmakologi-

schen und toxikologischen Versuche“. Aus zahlreichen experimentellen Arbeiten (4, 38-52) der letzten Jahrzehnte ergibt sich ein klares pharmakologisches Wirkprofil sowie ein Kenntnis über die Wirkungsmechanismen von Piper-methysticum-Extrakten. Als wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe kommen die styrylsubstituierten Kava-Laktone infrage. Sie wirken in ihrer Gesamtheit und unterscheiden sich nur quantitativ in der Wirkungsstärke und ihrer Pharmakokinetik voneinander. Von Drogenzubereitungen mit Kava-Laktonen werden tierexperimentell u.a. folgende Wirkungen beschrieben (4, 52):

- **narkosepotenzierend:** hypnotisch-narkotisch mit Narkotika, allein allerdings nicht narkotisch, allenfalls sedierend;
- **sedierend:** dosisabhängige Hemmung der Spontanmotilität, Abnahme der depressorischen Wir-

kung auf kortikale Aktivierungssysteme und limbische Areale, Dämpfung der emotionalen Erregbarkeit, Steigerung der Stimmungslage, entspannend, aggressionslösend;

- **spasmolytisch:** auf isolierte glattmuskuläre Organe, Ileum, Uterus;
- **antikonvulsiv:** auf Strychnin-, Pentetrazol-, Pikrotoxinkrämpfe;
- **muskelrelaxierend:** Dämpfung des α -, β -spinalmotorischen Systems, ähnlich Mephenesin, Verminderung postsynaptischer Sensitivität am Muskel, Abnahme des Muskeltonus und der Spontanmotilität, jedoch nicht curareartig;
- **analgetisch:** unabhängig von Sedation und Muskelrelaxation, durch Naloxon nicht antagonistisierbar;
- **lokanästhetisch:** schwächer als Cocain und Procain.

Titelthema

Tab. 2: **Humanpharmakologische Untersuchungen mit normierten Kava-Extrakten** (Loew und Gaus 2002)

Autor	Dosis, Dauer, Fälle	Zielgrößen	Ergebnisse
Herberg 1991	Acetonischer Extrakt ¹ 3 x 100 mg Kava-Pyrone/Tag bzw. Placebo über 15 Tage (n = 40)	Orientierung, Reaktion auf Reize, in Auswahl-situation unter Stress, Konzentration, motorische Koordination, Vigilanz	Verum kein Einfluss auf Reaktionsfähigkeit, Vigilanz, Orientierung, motorische Koordination, Konzentration, Befinden, Leistungsvermögen
Herberg 1993	Acetonischer Extrakt ¹ 3 x 100 mg Kava-Pyrone/Tag bzw. Placebo über 8 Tage 0,5 % Blutalkohol (n = 18)	Orientierung, Konzentration, Reaktion auf Reize in Auswahl-situation unter Stress, motorische Koordination, Vigilanz	Verum und Placebo kein Unterschied auf zusätzliche Alkoholgabe, keine die Alkoholwirkung übersteigenden Leistungsstörungen
Herberg 1996	Ethanolischer Extrakt ² 2 x 120 mg Kava-Pyrone/Tag Bromazepam 2 x 4,5 mg/Tag 14 Tage, (n = 18)	Orientierung, Konzentration, Reaktion auf Reize in Auswahl-situation unter Stress, motorische Koordination, Vigilanz	Im Gegensatz zu Bromazepam unter Verum allein kein Einfluss auf Vigilanz, Stresstoleranz, motorische Koordination
Johnson et al. 1991	Acetonischer Extrakt ¹ 3 x 100 mg Kava-Pyrone/Tag 1 Woche 3 x 200 mg Kava-Pyrone/Tag 1 Woche Placebo 28 Tage, (n = 6) Wasch-out und Placebophase	Quantitatives EEG, evozierte Potenziale, psychometrische Tests zur Beurteilung kognitiver Leistung, der Emotionen und des allgemeinen Persönlichkeitsbereichs	β -, insbes. β_2 -Welle \uparrow , α -Aktivität \downarrow , Delta /Theta-Aktivität unbeeinflusst, nicht sedierend, hypnotisch, Informationsverarbeitung \uparrow , emotionale Stabilität \uparrow , Aktiviertheit \uparrow
Emser et al. 1991	Acetonischer Extrakt ¹ 3 x 50 mg Kava-Pyrone/Tag oder 3 x 100 mg Kava-Pyrone/Tag bzw. Placebo 4 Tage, (n = 6)	Polygrafisches Schlaf-EEG, Spindeldichte, Schlafstadien, Elektrookulogramm, Elektromyogramm, Schlafqualität, Befinden	Einschlaf-, Slow-Wave-Sleep-, REM-Latenz \downarrow , Schlafstadium 1 \downarrow Stadium 3 u. 4 \uparrow , REM-Schlaf unbeeinflusst, Schlafqualität verbessert
Heinze et al. 1994	Acetonischer Extrakt ¹ 3 x 200 mg Kava-Pyrone/Tag 5 Tage Oxazepam 1 x 15 vor bzw. 1 x 75 mg Kava-Pyrone am Test Placebo (n = 12)	Verhaltensparameter, ereigniskorrelierte Hirnpotenziale, visuelles Suchexperiment, Worterkennungsexperiment, Zahlensymboltest, Zahlen-nachspruchtest	Verum \uparrow der Amplitude parietaler N1, frontaler N2, posterioren kontralateralen N2, okzipitalen P3-Komponente, gegenüber Placebo, Oxazepam, Verum verbesserte cerebrale Informationsverarbeitung und Leistung
Geßner et al. 1994	Ethanolischer Extrakt ² 1 x 120 mg Kava-Pyrone, 1 x 10 mg Diazepam, Placebo (n = 12)	Quantitatives Vigilanz-EEG, Flimmerverschmelzungsfrequenz, Mehrfachwahlreaktionstest, Pauli-Test, Reaktionszeit	Verum Delta-/Theta-Aktivität \uparrow , α -Aktivität \downarrow , Diazepam Delta-/Theta- α -Aktivität \downarrow , β -Aktivität \uparrow , Verum-Reaktionszeit \downarrow , Leistung stabilisiert

1 = Laitan, 2 = Antares

Zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus von Kava-Extrakten wurden Bindungsstudien an GABA- und Benzodiazepin-Rezeptoren sowie Studien zur synaptosomalen Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin durchgeführt (53, 54). In-vitro-Versuche mit ³H-Muscimol, einem GABA_A-Rezeptoragonisten, an Membranfraktionen distinkter Hirnareale der Ratte ergaben eine dosisabhängige Steigerung der Muscimolbindung für

einen lipophilen Extrakt mit EC₅₀-Werten zwischen 200 und 300 μ M Kava-Laktonen. Erhöht wurde die maximale Anzahl hochaffiner GABA-Bindungsstellen, während die Affinität der GABA-Bindungsstellen nicht beeinflusst wurde. Die Sensitivität war in den einzelnen Hirnarealen unterschiedlich, bevorzugt waren limbische Areale, wo die emotionale Verarbeitung erfolgt (53). An Synaptosomen der Hirnrinde und des Hippo-

campus der Ratte wurde in vitro eine Hemmung der ³H-Noradrenalinaufnahme um 70-80 % durch Kavain und um 45 % durch Methysticin bei einer Maximalkonzentration von 400 μ M nachgewiesen (55). Insgesamt ist der Wirkungsmechanismus der Kava-Laktone sowie der Kava-Extrakte noch nicht endgültig geklärt. Vieles spricht derzeit sowohl für modulatorische Effekte am GABA_A-Rezeptor (53, 56) als auch für eine Hemmung

des Abbaus und der Wiederaufnahme von dopaminergen, noradrenergen und serotonergen Neurotransmittern sowie für eine Hemmung der Monoaminoxidasen A und B.

Das besondere und von den Benzodiazepinen abweichende neurophysiologische Wirkprofil von normiertem acetonischem oder ethanolischem Kava-Extrakt wurde humanpharmakologisch in Placebo- und Referenzkontrollierten Studien untersucht (Tab. 2). Ein auf 70 % Kava-Laktone normierter acetonischer Kava-Extrakt zeigte bei Probanden im quantitativen EEG gegenüber Placebo die für Anxiolytika typische Erhöhung des β -/ α -Index, Abnahme der α -Aktivität, Erhöhung der β -Aktivität und keine Veränderungen im Delta-/Theta-Bereich. Selbst nach 600 mg Kava-Extrakt (ca. 60 % Kava-Laktone) traten keine hypnotischen Wirkungen auf (57).

Ähnliche und sich von Diazepam unterscheidende Effekte sind von dem ethanolischen Extrakt belegt (58). In einer randomisierten, doppelblinden Studie wurde im dreifach Cross-over-Design ein auf 120 mg Kava-Laktone normierter ethanolischer Kava-Extrakt mit 10 mg Diazepam und Placebo nach Einmalgabe verglichen. Im Vigilanz-EEG waren Diazepam und Kava-Extrakt weder im Zeitverlauf noch in der Topografie identisch. Für Diazepam waren Erhöhung der β -Aktivität und 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 Mehrfach-

wahl-Reaktionszeit wurden unter dem Kava-Extrakt signifikant bessere Ergebnisse erzielt als unter Diazepam und Placebo.

Weiterhin liegen placebokontrollierte Studien (59) zum Einfluss des normierten acetonischen Kava-Extraktes auf die Schlafqualität im polygrafischen Schlaf-EEG mit Elektromyogramm und Elektrookulogramm sowie die subjektive Befindlichkeit anhand eines Fragebogens und einer Befindlichkeitstabelle vor. Nach dem Kava-Extrakt 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-

Titelthema

Tab. 3: Randomisierte placebo- bzw. referenzkontrollierte klinische Doppelblindstudien (aktualisiert)

Autor/Jahr	Extrakt/Fälle	Dosis/Dauer	Indikation	Zielgrößen, Ergebnisse
Warnecke et al. 1990	Ethanolischer Extrakt, n = 40	30-60 mg Kava-Pyrone/d 56 Tage	Klimakterische Beschwerden	Kuppermann-Index*, ASI*, Patiententagebuch*
Warnecke et al. 1991	Acetonischer Extrakt, n = 40	210 mg Kava-Pyrone/d 56 Tage	Klimakterische Beschwerden	Kuppermann-Index*, HAMA*, DSI*, CGI*, Patiententagebuch*
Kinzler et al. 1991	Acetonischer Extrakt, n = 58	210 mg Kava-Pyrone/d 28 Tage	Angst-, Spannungs-, Erregungszustände	HAMA*, EWL*, CGI*
Woelk 1993	Acetonischer Extrakt, n = 172	210 mg Kava-Pyrone/d 42 Tage	Angst-, Spannungs-, Erregungszustände	HAMA, EAAS, EWL, CGI, kein Unterschied zu Oxazepam, Bromazepam
Lehmann et al. 1996	Acetonischer Extrakt, n = 58	300 mg Kava-Pyrone/d 28 Tage	Angst-, Spannungs-, Erregungszustände	HAMA*, EWL*, CGI*
Volz 1995	Acetonischer Extrakt, n = 100	210 mg Kava-Pyrone/d 42 Tage	Angst, Spannung, Unruhe	HAMA*, CGI*, Bf-S*
Volz et al. 1997	Acetonischer Extrakt, n = 101	210 mg Kava-Pyrone/d 168 Tage	Angst, nicht psychotisch, DSM-III-R	HAMA*, CGI*, SCL-90-R*, Bf-S*
Boerner 2003	Ethanolischer Extrakt, n = 127	120 mg Kava-Pyrone/d 56 Tage	Generalisierte Angst ICD10 F 41.1	HAMA, AMDP, SF-B, Bf-S, CGI, SAS, gleich Buspiron, Opipramol
Malsch et al. 2001	Acetonischer Extrakt, n = 40	50-210 mg Kava-Pyrone/d 42 Tage	Angst, Spannung, Unruhe, nicht psychotisch	HAMA*, Bf-S*, EAAS*, CGI* (DSM-III-R vorbehandelte Fälle)
Gastpar et al. 2003	Acetonischer Extrakt, n = 141	150 mg Kava-Pyrone/d 28 Tage	Angst, Spannung, Unruhe, DMS-III-R	ASI*, EAAS*, Bf-S*, CGI*
Geier et al. 2003	Acetonischer Extrakt, n = 50	150 mg Kava-Pyrone/d 28 Tage	Angst, nicht psychotisch, DSM-IV-R	HAMA*, EAAS, EWL 60-S und CGI-Tendenz zugunsten WS 1490
Lehrl 2003	Acetonischer Extrakt, n = 61	200 mg Kava-Pyrone/d 28 Tage	Schlafstörungen, Unruhe, Angst, Spannung, DSM-III-R	SF-B Subscore Schlafqualität, erholsamer Schlaf*, HAMA*, Bf-S*, CGI*

ASI = Angst-Status-Inventar, Bf-S = Befindlichkeits-Skala nach v. 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, * = signifikant

over-Design (60) erhöhte der acetonische Kava-Extrakt gegenüber Placebo und Oxazepam im EKP (ereigniskorrelierte Hirnpotenziale) die Amplitude von parietalen N1-, frontalen N2-, die posterioren kontralateralen N2- und okzipitalen P3-Komponenten, hatte keinen Einfluss auf die Reaktionszeit bzw. die korrekt erkannten Zielreize und zeigte eine tendenziell gesteigerte Wortwiedererkennungsrates. Die Ergebnisse sprechen für eine Verbesserung der zerebralen Informationsverarbeitung, der Gedächtnisleistung und Steigerung der Aufmerksamkeit.

Ein auf 70 % Kava-Pyrone normierter acetonischer Extrakt unterschied sich auf sicherheitsrelevante Leistungsveränderungen hinsichtlich Verkehrssicherheit und Arbeitssicherheit nicht von Placebo und zeigte in der varianzanalytischen Auswertung keinen signifikanten Unterschied in den geprüften Leistungsfunktionen, weder zum Ausgangswert noch im Steady-State, noch bei einem Blutalkoholspiegel von 0,5 ‰ (61-63).

Zur klinischen Wirksamkeit liegen Erfahrungsberichte, offene Studien, Anwendungsbeobachtungen sowie placebo- und referenzkontrollierte

klinische Studien mit ethanolischen und acetonischen Kava-Extrakten vor. Die Beurteilungskriterien waren vom Anwendungsgebiet abhängig, z.B. bei klimakterischen Beschwerden der Kuppermann-Menopausen-Index, das Angst-Status-Inventar, eine Fremdbeurteilungsskala zur Erfassung von Angstzuständen, die Hamilton-Angst-Skala, das Depression Status Inventory, die Clinical-Global-Impression-Skala und das Patiententagebuch (64, 65). Konfirmatorische Parameter bei Patienten mit Angst-, Spannungs- und Unruhezuständen nicht psychotischer Genese (gemäß DSM-III-R Agora-

phobie, einfache oder soziale Phobie, generalisierte Angst oder Anpassungsstörung mit Angst) waren u.a. die Hamilton-Angst-Skala, die Eigenschaftswörterliste, die Clinical-Global-Impression-Skala, die Erlanger Skala für Angst, Aggression, Spannung sowie die Selbstbeurteilungsskala (66-75). Die älteren Studien weisen hinsichtlich Fallzahlschätzung, nicht näher nach DSMR-III-R bzw. ICD-10 klassifizierter Angststörung, Follow-up-Phase und statistischer Auswertung Mängel auf, dürfen aber nicht pauschal abgelehnt werden, da sie verwertbare Hinweise zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit enthalten. Demgegenüber erfüllen neuere Studien GCP-Bedingungen, waren prospektiv monozentrisch oder multizentrisch, randomisiert, Placebo- oder Referenz-kontrolliert, doppelblind, zum Teil mit einer medikamentenfreien oder Placebo-Run-in-Phase, Follow-up-Phase, definierter Angst nicht psychotischer Genese nach DSM-III-R, a priori festgelegten Zielgrößen und konfirmatorischer Auswertung (Tab. 3). Die Tagesdosis lag zwischen 150 mg und 300 mg Kava-Extrakt (entspr. 105-210 mg Kavalaktone) und die Studiendauer zwischen 4 bis 8 Wochen. In allen Studien verbesserten Kava-Extrakte die Angstsymptomatik signifikant gegenüber Placebo, wobei höhere Dosen einen stärkeren anxiolytischen Effekt zeigten als niedrigere Dosen. Die Effekte waren in einigen Studien gleichwertig zu Oxazepam, Bromazepam (67) bzw. Buspiron und Opipramol (71). In einer Studie kam es bei zuvor mit Benzodiazepinen behandelten Patienten nach Umstellung auf den Kava-Extrakt zu einer weiteren Besserung der Angstsymptomatik (76). PITTNER und ERNST folgern nach Auswertung von sieben Doppelblindstudien in zwei Metaanalysen (77, 78), dass Kava-Extrakt in den geprüften Indikationen signifikant Placebo überlegen ist. In einer aktuellen Meta-Analyse, in die aus methodischen Gründen, um einen Qualitäts-Bias auszuschließen, lediglich neuere klinische Studien mit dem acetonischen Extrakt einbezogen wurde, konnte erneut die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit Angst nicht psychotischer Genese bestätigt werden (79).

War der Widerruf des BfArM berechtigt bzw. welche korrekte Entscheidung hätte erfolgen müssen?

Der Widerruf der Verkehrsfähigkeit von Kava-Extrakten, laut BfArM wegen schädlicher Wirkungen, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen bei gleichzeitig nicht adäquater klinischer Wirksamkeit ist nach sorgfältiger Überprüfung der Einzelfälle unberechtigt und wegen fehlerhafter bzw. schlechter Dokumentation nicht nachvollziehbar. Nicht nur in den verschiedenen Einzelstudien,

sondern auch in Meta-Analysen (77-79) ist die Wirksamkeit von Kava-Extrakten bei Patienten mit Angst nicht psychotischer Genese belegt. Zu Recht haben deshalb die Mitglieder bzw. stellvertretenden Mitglieder der Kommission E ihr Befremden über das Vorgehen des BfArM im Rahmen des Stufenplanverfahrens und des Widerrufs der Zulassung von Kava-Extrakten geäußert und fühlten sich in ihrer wissenschaftlichen Kompetenz infrage gestellt. Sie teilten die Auffassung des BfArM bezüglich des Risikos bei bestimmungsgemäßem Gebrauch nicht und haben klare Empfehlungen ausgesprochen (80). In einem von der Kommission E nicht beeinflussten offenen Brief an das Bundesgesundheitsministerium hatte vor der Erklärung der Kommission E der Zentralverband der Ärzte für Naturheilverfahren und Regulationsmedizin Protest gegen die Versagung erhoben (81) und in einem zweiten offenen Schreiben realisierbare pragmatische Vorschläge für die Wiederzulassung klinisch geprüfter Kava-Präparate (82) unterbreitet. Bedauerlich ist die Tatsache, dass trotz der pragmatischen Empfehlungen sowie wiederholter Vorschläge, insbesondere seitens des ZÄN (82), den Widerruf auszusetzen und zu einem sachlich-fachlichen Gedankenaustausch zu kommen, bisher keine Reaktion erfolgt ist. Der Einleitung einer Dienstaufsichtsbeschwerde gegen das BfArM durch den ZÄN kann deshalb nur voll zugestimmt werden. In der Wissenschaft ist es üblich, Daten offen zu legen und bei unterschiedlicher Auffassung unter Fachleuten zu diskutieren, um zu einem gemeinsamen Konsens zu kommen.

Zusammenfassung

Ephemere Mitteilungen über Risiken bringen zwar dem Autor den Ruf eines kritischen Sachverwalters ein, Überprüfungen und Widerlegungen brau-

chen meist länger Zeit, sind unpopulär, werden häufig nicht beachtet und verdrängt. Ähnlich verhält es sich mit Kava-Extrakten. Trotz jahrhundertlanger traditioneller Anwendung sind hepatotoxische Nebenwirkungen in der Südsee-Region kaum und in unseren Regionen nach normierten Extrakten erst in den letzten Jahren bekannt geworden. Dies führte zum Widerruf der Verkehrsfähigkeit von Kava-Extrakten. Nach fachlicher Überprüfung der gemeldeten hepatotoxischen Nebenwirkungen anhand der Einzelfälle sowie der experimentellen Daten, der klinisch-pharmakologischen Wirkung und der klinischen Wirksamkeit von Kava-Extrakten bei Patienten mit Angstzuständen nicht psychotischer Genese lässt sich die Aussage des BfArM zum überhöhten Risiko und zur Unwirksamkeit von Kava-Extrakten nicht nachvollziehen. Diese Auffassung wird inzwischen von verschiedenen Autoren vertreten. Es ist bedauerlich, dass trotz mehrfacher Kritik an der voreiligen Entscheidung und Fehlbeurteilung beibehalten wird. In der Wissenschaft ist es üblich, Daten offen zu legen und bei unterschiedlicher Auffassung mit Fachleuten zu diskutieren, um zu einem gemeinsamen Konsens zu kommen. Mehrfache Vorschläge, den Widerruf zurück zu nehmen und zu einer fachlich-sachlichen Entscheidung zu kommen, werden negiert.

Literatur

1. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2002): <http://www.bfarm.de/ver/arzneimittel/amrisiken/stufenplan/Besch-Kava-Final.pdf>.
2. Cox P.A.: Streit um Südsee-Droge Kava. Presseinformation 19.6.2002, Gesundheit, Umwelt, Freizeit, Kultur
3. Hänsel R., Woelk K. (1994) Arzneimitteltherapie heute. Phytopharmaka Vol 6, Spektrum Kava Kava. Aesopus, Basel
4. Hoelzl J., Juretzek W., Schneider G., Stahl-Biskup E. (1994) Kava-Kava rhizoma (Kava-Kava Wurzelstock). In Hänsel R., Keller K., Rimpler H., Schneider G. (Hrsg.) Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Drogen P-Z, Band 6, Springer Verlag Berlin 201-221
5. Mathews J.D., Riley M.D., Fejo L., Munoz E., Milns N.R., Gardner I. D., Powers J.R., Canygulpa E., Cununuwawuy B.J. (1988) Effects of the heavy usage of kava on physical health: summary of a pilot survey in an Aboriginal community. Med. J. Aust 148: 548-555
6. H. Möller (2002): Antwortschreiben des Bundesministeriums für Gesundheit zur Kava-Kava-Thematik. Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren 43, 10, 664-665
7. Lebot V., Merkin M., Lindstrom L. (1992) Kava the Pacific Drug. Yale University Press New Haven and London
8. Lazar J. (1983) Beitrag zur chemischen Zusammensetzung des Kava-Trankes. Dissertation, Freie Universität Berlin
9. Hänsel R., Lazar J. (1985) Kavapyrone. Dtsch Apoth. Ztg. 125: 2056-2058
10. Loew D., Franz G. (2003) Quality aspects of traditional and industrial Kava-extracts. Phytomedicine 10: 610-612
11. Loew D. (2002) Kava-Kava-Extrakt. Nutzen-Risiko oder ein gesellschaftliches Problem. Dtsch. Apoth. Ztg. 142: 1012-1020
12. Strahl S., Ehret V., Dahm H.H., Maier K.P. (1989) Nekrotisierende Hepatitis nach Einnahme pflanzlicher Heilmittel. Dtsch. med. Wschr. 113: 1410-1414
13. Stoller R. (2000) Leberschädigungen unter Kava-Kava-Extrakten. Schweizerische Ärztezeitung 81: 1335-1336
14. Kraft M., Spahn T.W., Menzel J., Senninger D., Diel K.H., Herbst H., Domschke W., Lerch M.M. (2001) Fulminantes Leberversagen nach Einnahme des pflanzlichen Antidepressivums Kava-Kava. Dtsch. Med. Wschr. 126: 970-972
15. Brauer R.B., Pfab R., Becker K., Berger H., Stangl M. (2001) Fulminantes Leberversagen nach Einnahme des pflanzlichen Heilmittels Kava-Kava. Z. Gastroenterologie 39: 30
16. Saß M., Schnabel S., Kröger J., Liebe S., Schareck W.D. (2001) Akutes Leberversagen durch Kava-Kava – eine seltene Indikation zur Lebertransplantation. Z. Gastroenterologie 39: 29
17. Escher M., Desmeules J., Giotra E., Mentha G. (2001) Hepatitis associated with Kava, a herbal remedy for anxiety. BMJ 322: 139
18. Russmann S., Lauterburg B.H., Helbing A. (2001) Kava hepatotoxicity. Ann. Int. Med 135: 68-69
19. Weise B., Wiese M., Plötner A., Ruf B.R. (2002) Hepatitis nach Einnahme eines Kava-Kava-Präparates. Verdauungskrankheiten 20: 166-169
20. Humbertston C.L., Akhtar J., Krenzelok E.P. (2001) Acute hepatitis induced by Kava Kava, an herbal product derived from

Titelthema

- piper methysticum (abstract). *J. Toxicol Clin Toxicol* 39: 189A
21. Schmidt M., Nahrstedt A. (2002) Ist Kava lebertoxisch? *Dtsch. Apo Ztg.* 127: 1006-1020
 22. Loew D., Gaus W. (2002) Kava-Kava – Tragödie einer Fehlbeurteilung. *Zeitschrift für Phytotherapie* 23: 267-281
 23. Teschke R. (2002) Hepatotoxizität durch Kava-Kava. *Dtsch. Ärzteblatt* 99: A-3411-3418
 24. Teschke R. (2003) Kava-Kava-Pyrone und toxische Leberschäden. *Z. Gastroenterol* 41: 395-404
 25. Teschke R. (2003) Kava-induzierte Leberschäden. *Dtsch. Apo Ztg.* 143: 4001-4021
 26. Teschke R., Gaus W., Loew D. (2003) Kava extracts: safety and risks including rare hepatotoxicity. *Phytomedicine* 10: 440-446
 27. MCA (Medicines Control Agency, London): Assessment Report 8.7.2002
 28. EMEA (European Agency for Evaluation of Medicinal Products, London): Assessment Report 10.7.2002
 29. Schulze J., Raasch W., Siegers C.P. (2003) Toxicity of kava pyrones, drug safety and precautions – case study. *Phytomedicine* 10 (Suppl. IV) 68-73
 30. Siegers C.P. (2001) Kava-Kava: BfArM-Schnellschuss (Leserbrief). *Dtsch. Apoth. Ztg.* 141: 5729
 31. Connor K.M., Davidson J.R.T., Churchill L.E. (2001) Adverse effect profile of Kava. *CNS Sepctrum* 6: 848-853
 32. Stevinson C.C., Huntley A., Ernst E. (2002) A systematic Review of the Safety of Kava Extraction the treatment of Anxiety. *Drug and Safety* 25: 251- 267
 33. Waller D.P. (2002) The Nature Foods Merchandiser, April 2002
 34. FDA (2002) Kava information from USA, June 29, 2002
 35. Stickel F., Baumüller H.M., Seitz K.H., Vasilakis D., Seitz G., Seizs H., Schuppan D. (2003) Hepatitis induced by Kava (Piper methysticum rhizoma). *Journal of Hepatology* 39: 62-67
 36. Bekanntmachung der Neufassung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien vom 5. Mai 1995, BAnz. Nr. 96a 1995
 37. 5. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG) vom 24. August 1976 (BGBl. I S. 2445–2448)
 38. Meyer H.J. (1962) Pharmakologie der wirksamen Prinzipien des Kava-Rhizoms (Piper methysticum FORST). *Arch. Int. Pharmacodyn.* 138, 505–536
 39. Meyer H.J. (1964) Untersuchungen über den antikonvulsiven Wirkungstyp der Kava-Pyrone Dihydromethysticin und Dihydrokavain mithilfe chemisch induzierter Krämpfe. *Arch. Int. Pharmacodyn* 150: 118-131
 40. Meyer H.J., Meyer-Burg J. (1964) Hemmung des Elektrokrampfes durch Kava-Pyrone Dihydromethysticin und Dihydrokavain. *Arch. In. Pharmacodyn* 148: 97-110
 41. Meyer H.J., May H.U. (1964) Lokalanästhetische Eigenschaften natürlicher Kava-Pyrone. *Klin. Wochenschr.* 42. 407
 42. Meyer H.J., Kretzschmar R. (1966) Kava-Pyrone – eine neuartige Substanzgruppe zentraler Muskelrelaxanzien vom Typ des Mephenesins. *Klin. Wschr.* 44: 902-903
 43. Kretzschmar R., Meyer H.J. (1969) Vergleichende Untersuchungen über die antikonvulsive Wirksamkeit der Pyronverbindungen aus Piper methysticum Forst. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 177: 261-277
 44. Kretzschmar R., Meyer H. J., Teschendorf H.J., Zöllner B. (1969) Antagonistische Wirkung natürlicher 5,6-hydrierter Kava-Pyrone auf die Strychninvergiftung und den experimentellen Tetanus. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 182, 251-268
 45. Kretzschmar R., Meyer H.J., Teschendorf H.J., Zöllner B. (1969) Spasmolytische Wirksamkeit von Aryl-substituierten α -Pyronen und wässrigen Extrakten aus Piper methysticum Forst. *Ach Int. Pharmacodyn.* 180, 475-491
 46. Kretzschmar R., Teschendorf H.J. (1974) Pharmakologische Untersuchungen zur sedativ-tranquilisierenden Wirkung des Rauschpfeffers (Piper methysticum Forst). *Chem. Ztg.* 98, 24-28
 47. Jamieson D.D., Duffield P.H. (1990) The antinoceptive actions of kava components in mice. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 17: 495-508
 48. Jamieson D.D., Duffield P.H., Cheng D., Duffield A.M. (1989) Comparison of the central nervous system activity of the aqueous and lipid extract of kava (Piper methysticum). *Arch. Int. Pharmacodyn.* 301, 66-80
 49. Holm E., Staedt U. Heep J., Kortsik C., Behne F., Kaske A., Mennicke I. (1991) Untersuchungen zum Wirkprofil von D.L Kavain: Zerebrale Angriffsorte und Schlaf-Wach-Rhythmus im Tierexperiment. *Arzneim.- Forsch/Drug Res.* 41 (II), 7, 673-683
 50. Kretzschmar R. (1995) Pharmakologische Untersuchungen zur zentralnervösen Wirkung und zum Wirkungsmechanismus der Kava-Droge (Piper methysticum Forst) und ihrer kristallinen Inhaltsstoffe. In *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung.* Hrsg. Loew D., Rietbrock N., Steinkopff-Verlag, 29-38
 51. Wu D., Yu L., Nair M.G., DeWitt D.L., Ramsewak R.S. (2002) Cyclooxygenase enzyme inhibitory compounds with antioxidant activities from, Piper methysticum (kava kava) roots. *Phytomedicine* 99: 41-47
 52. Dingerthmann Th., Loew D. (2003) *Phytopharmakologie.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart

Titelthema

53. Jussofie A., Schmiz A., Hiemke C. (1994) Kavapyrone enriched extract from piper methysticum as modulator of the GABA binding site in different regions of rat brain. *Psychopharmakol.* 116: 469-474
54. Davies L.P., Drew C.A., Duffield P., Johnston G.A.R., Jamieson D.D. (1992) Kavapyrones and resin: Studies on GABAA, GABAB and benzodiazepine binding sites in rodent brain. *Pharmacol. Toxicol.* 71: 120-126
55. Seitz U., Schüle A., Gleitz J. (1997) 3H Monamine uptake inhibition properties of kava pyrones. *Planta Med.* 63: 548-549
56. Boonen G., Häberlein H. (1998) Influence of genuine kavapyrone enantiomeres on GABAA binding site. *Planta Medica* 64: 504-506
57. Johnson D., Frauendorf A., Stecker K., Stein U. (1991) Neurophysiologisches Wirkprofil und Verträglichkeit von Kava-Kava-Extrakt WS 1490. *TW Neurologie Psychiatrie* 5: 349-354
58. Geßner B., Cnota P. (1994) Untersuchung der Vigilanz nach Applikation von Kava-Kava-Extrakt, Diazepam oder Placebo. *Zeitschr. Phytother.* 15: 30-37
59. Emser W., Bartylla K. (1991) Zur Wirkung von Kava-Extrakt WS 1490 auf das Schlafmuster bei Gesunden. *TW Neurologie Psychiatrie* 5: 636-642
60. Heinze H.J., Münte T.F., Steitz J., Matzke M. (1994) Pharmacopsychological effects of Oxazepam and Kava-Extract in a visual search paradigm assessed with event-related potentials. *Pharmacopsychiat.* 27: 224-230
61. Herberg K.W. (1991) Fahrtüchtigkeit nach Einnahme von Kava-Spezial-Extrakt WS 1490. *ZFA* 67: 842-846
62. Herberg K.W. (1992) Zum Einfluss von Kava-Spezialextrakt WS 1490 in Kombination mit Ethylalkohol auf sicherheitsrelevante Leistungen. TÜV-Projekt 945-411001
63. Herberg K.W. (1996) Alltagssicherheit unter Kava-Kava-Extrakt, Bromazepam und deren Kombination. *Z. Allg. Med.* 72: 973-977
64. Warnecke G., Pfaender H., Gerster G., Gracza E. (1990) Wirksamkeit von Kava-Kava-Extrakt beim klimakterischen Syndrom. *Z. Phytother.* 11: 81-86
65. Warnecke G. (1991) Psychosomatische Dysfunktionen im weiblichen Klimakterium. *Fortschr. Med.* 109: 119-122
66. Kinzler E., Krömer J., Lehmann E. (1991) Wirksamkeit eines Kava-Spezial-Extraktes bei Patienten mit Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen nicht psychotischer Genese. *Arzneim. Forsch/Drug Res.* 41 (I), 6, 584-588
67. Woelk H. (1993) Behandlung von Angst-Patienten. *ZFA* 69: 271-277
68. Lehmann E., Kinzler E., Friedemann J. (1996) 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* 2, 113-119
69. Volz H.-P. (1995) Die anxiolytische Wirksamkeit von Kava-Spezialextrakt WS 1490 unter Langzeittherapie – eine randomisierte Doppelblindstudie. *Z. Phytother. Abstraktband* S. 9
70. Volz H.-P., Kieser M. (1997) Kava-Kava Extract WS 1490 versus Placebo in Anxiety Disorders – a randomized Placebo-controlled 25-week outpatient trial. *Pharmacopsychiat.* 30, 1-5
71. Boerner R.J., Sommer H., Berger W., Kuhn U., Schmidt U., Mannel M. (2003) Kava-Kava extract Li 150 is as effective as Opi Pramol and Buspirone in generalised anxiety disorder – An 8-week randomized, double-blind multi-centre clinical trial in 129 out-patients. *Phytomedicine* 10; Supplement IV. 38-48
72. Malsch U., Kieser M. (2001) Efficacy of kava-kava in the treatment of non-psychotic anxiety, following pretreatment with benzodiazepines. *Psychopharmacology* 157: 277-283
73. Gastpar M., Klimm HD (2003) Treatment of anxiety, tension and restlessness states with kava special extract WS 1490 in general practice. A randomized placebo-controlled double-blind. *Phytomedicine*. Im Druck
74. Geier F.P., Konstantinowicz T. (2003) Kava treatment in patients with anxiety. *Phytotherapy Research*. Im Druck
75. Lehl S. (2002) Clinical efficacy of Kava extract WS 1490 in sleep disturbances associated with anxiety disorders. Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical, trial study. *Journal of Affective Disorders*
76. Lehl S., Woelk H. (2000) Kava-Spezial-extrakt WS 1490 bei Patienten mit Angstsymptomatik. *Fortschritte der Medizin* 120: 61-65
77. Pittler M.H., Ernst E. (2000) Efficacy of Kava extract for treating anxiety: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin Psychopharmacol* 20: 84-89
78. Pittler M.H., Ernst E. (2002) Kava extract for treating anxiety – a meta-analysis of randomized trials, *Perfusion* 15:474-481, and the Cochrane-Library
79. Witte St., Loew D., Gaus W. Meta-Analysis on the Efficacy of the Acetonic Kava-Kava-Extrakt WS 1490 in Patients with Non-psychotic Anxiety disorders. *Pharmacopsychiatry* eingereicht
80. Widerruf der Zulassung von Kava-Kava-Präparaten. Erklärung zum Widerruf (2002). *Ärztzeitschrift für Naturheilverfahren und Regulationsmedizin* 43, 8, 545
81. Offener Brief an die Bundesgesundheitsministerin, Rücknahme der Zulassung von Kava-Kava-Präparaten (2002). *Ärztzeitschrift für Naturheilverfahren und Regulationsmedizin* 43, 7, 483-484
82. Dienstaufsichtsbeschwerde gegen das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn in der Angelegenheit „Rücknahme der Arzneimittel-Zulassung für Kava-Kava-Präparate“ (2003) *Ärztzeitschrift für Naturheilverfahren und Regulationsmedizin* 44, 7, 500-503