

Prof. Burkhard Sträter • Sträter Rechtsanwälte, Bonn

# Kava-Kava Revival: Zur Revision einer Risikoentscheidung

Bereits in den Streiflichtern der Ausgabe Pharm Ind. 8/2014 hatte der Autor dargestellt, dass das Verwaltungsgericht Köln in einer sehr überzeugenden Entscheidung dargelegt hat, dass die Risiko-Nutzen-Bewertung von Kava-Kava-haltigen Arzneimitteln positiv zu bewerten ist. Das Gericht hat eingehend die Kriterien für eine sachgerechte Risiko-Nutzen-Bewertung dargelegt und betont, dass auch die Alternativen vergleichend bewertet werden müssen, die anstelle der inkriminierten Präparate eingesetzt werden sollen. Bei der Anxiolyse waren als Alternativen vom BfArM tatsächlich Benzodiazepine oder Serotonin-Wiederaufnahmehemmer genannt. Das Gericht war der Auffassung, dass die Risiken solcher Arzneimittel unangemessen verharmlost werden, wenn sie als ernst zu nehmende Alternative für Kava-Kava-haltige Arzneimittel angeboten werden. Der Einsatz eines Phytopharmakons ist daher durchaus indiziert, bevor der Einsatz risikoreicher chemisch-synthetischer Arzneimittel unvermeidlich wird.

## Zum Grundsatz der Verhältnismäßigkeit

Das BfArM hat diese Entscheidung des Verwaltungsgerichts Köln nicht überzeugt. Es hat Berufung eingelegt vor dem Oberverwaltungsgericht des Landes Nordrhein-Westfalen. Am 25.02.2015 war die mündliche Verhandlung. Die Berufungen wurden mit der Begründung zurückgewiesen, dass der Widerruf der Zulassungen für die betroffenen Kava-Kava-haltigen Arzneimittel mit Ethanol-Extrakt rechtswidrig war. Der 13. Se-

nat des Oberverwaltungsgerichts NRW hat in der vorläufigen mündlichen Begründung darauf hingewiesen, dass die Regelung in § 30 Abs. 2a AMG für Pharmakovigilanz-Verfahren besondere Bedeutung hat. Wenn Bedenken gegen die sichere Anwendung eines Arzneimittels aufkommen, vor allen Dingen für bestimmte Patientengruppen, so muss die Behörde zunächst prüfen, ob eine Änderung der Zulassung und die Anordnung von Restriktionen, z.B. zur Höhe der Dosierung oder Dauer der Anwendung, oder die Anordnung der Verschreibungspflicht adäquate Maßnahmen sind, die neue Risiken kontrollieren oder verhindern können. Ohne Prüfung dieser Maßnahme Arzneimittelzulassungen zu widerrufen, ist mit dem Verhältnismäßigkeitsgrundsatz nicht vereinbar. Die minder schwere Maßnahme, die zum gleichen Effekt im Interesse der Arzneimittelsicherheit führt, verdient den Vorzug. Dies entspricht nicht nur den rechtlichen Anforderungen, sondern auch den Prinzipien ärztlichen Handelns. Bevor ein Arzneimittel in der Verschreibung komplett abgesetzt wird, ist zu prüfen, wie weit Begrenzungen in der Dosierung und Art und Dauer der Anwendung oder die Prüfung von Blutwerten eine hinreichende Sicherheit gewährleisten, bevor Arzneimittel mit weit größeren Nebenwirkungen zum Einsatz kommen.

## Zur Bedeutung der Analytik für die Dosierung und Risiko-Nutzen-Bewertung

Entscheidend für die Risiko-Nutzen-Bewertung war auch, ob die betroffe-

## AUTOR



**Prof. Burkhard Sträter**  
Sträter Rechtsanwälte  
Kronprinzenstraße 20  
53173 Bonn (Germany)  
e-mail: [straeter@straeterlawyers.de](mailto:straeter@straeterlawyers.de)

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / For use with permission of the publisher

nen 15 Arzneimittel der Monographie der Kommission E entsprechen. Besondere Bedeutung hatte dabei die Festlegung der therapeutisch wirksamen Dosierung, bei der auch die Abwägung zum Risiko positiv ist. Hier zeigte sich eine Schwäche älterer Monographien oder auch Zulassungen für Phytopharmaka, wenn die Behörden sich in der Frage der Analytik nicht festlegen. Wie soll eine Dosierungsangabe umgesetzt werden, wenn die Behörde dazu keine oder widersprüchliche Angaben macht. Gerade bei Phytopharmaka ist die Wahl der angemessenen Analytik eine Herausforderung. Die Aktualisierung alter Methoden an neue analytische Verfahren, wie z.B. HPLC, erfordert ausreichend validierte Referenzsubstanzen, um verlässliche Daten zu erhalten. Es überrascht, dass in Aufbereitungsmonographien dazu Angaben fehlen oder in Publikationen zu klinischen Prüfungen widersprüchliche Angaben gemacht werden. Bei identischem Extrakt können in Anwendung unterschiedlicher Analysemethoden sehr wohl unterschiedliche Ergebnisse produziert werden. Dies bedeutet jedoch bei identischem Extrakt nicht, dass die Kon-

zentration oder die Stärke des Extrakts eine andere sei. Sie ist vielmehr identisch. Sie wird nur mit unterschiedlich sensiblen Methoden gemessen. Die Umstellung von alten Methoden, z.B. der Dünnschichtchromatographie (DC), auf modernere Methoden der HPLC ist jedoch nur vertretbar, wenn man einen angemessenen Korrelationsfaktor für die Bestimmung der Dosierung zugrunde legt. Diesen zu finden, ist nicht immer einfach und bedarf umfassender Untersuchungen. Der schlichte Verweis auf eine Analysemethode ist nicht adäquat, wenn die Anzahl und Standardisierung der zu bestimmenden Referenzsubstanzen nicht verfügbar ist. Monographien, sei es in der Aufbereitung oder in Arzneibüchern, können daher nur dann verlässliche Grundlagen bieten, wenn bei Dosierungsangaben gleichzeitig klargestellt wird, mit welcher Analysemethode der jeweilige Gehalt bestimmt wird.

Dies gilt vor allen Dingen dann, wenn die zu bestimmenden Bestandteile für die pharmakologische Wirkung eines Arzneimittels von maßgeblicher Bedeutung sind und nicht nur Leitsubstanz zur Gewährleistung einer reproduzierbaren pharmazeu-

tischen Qualität. Eine Dosierung von 60 bis 120 mg pro Tag, gemessen mit DC, kann dann in richtiger Deklaration nach Analytik mit HPLC 100 bis 200 mg werden, ohne dass sich an dem Extrakt selbst etwas ändert. Kava-Kava in Monographiekonformer Anwendung kann daher nicht auf 60 bis 120 mg beschränkt werden. 100 bis 200 mg trifft die reale Dosierung deutlich besser.

Das OVG Nordrhein-Westfalen hat hier wertvolle Aufklärung und Festlegungen zur korrekten Interpretation der Dosierungsangaben geleistet, die Orientierung für die künftige Analytik von Phytopharmaka auch für die Behörden geben werden.

Die Zulassungsbehörde ist gut beraten, die überzeugenden Entscheidungen des Verwaltungsgerichts Köln und Oberverwaltungsgerichts NRW zu akzeptieren und den Patienten den Zugang zu diesen Arzneimitteln wieder zu eröffnen. Eine Revision vor dem Bundesverwaltungsgericht verzögert diesen Zugang und bindet unnötig Ressourcen in einem kräftezehrenden Verfahren, dessen voraussichtlich positiver Ausgang zugunsten der Patienten schon jetzt absehbar ist.