

# Leberschädigungen unter Kava-Extrakten

R. Stoller

Aufgrund einer Meldung über Lebersversagen nach Einnahme eines Kava-Extrakts verlangte die IKS im Februar ein Informationsschreiben der verantwortlichen Vertriebsfirma [1]. Ein weiterer Bericht über medikamentöse Hepatitis aus der Schweiz veranlasst uns, Medizinalpersonen und Drogisten erneut auf dieses seltene aber sehr ernstzunehmende Risiko hinzuweisen. Ganz allgemein sind bei einer Leberschädigung auch Phytotherapeutika in die Differentialdiagnose einzubeziehen. Treten Symptome wie ungewöhnliche Müdigkeit, Inappetenz, Übelkeit oder Ikterus auf, müssen Kava-Extrakte sofort abgesetzt und der Arzt konsultiert werden. Diese werden verwendet bei nervösen Angst- und Spannungszuständen und sind in Apotheken und Drogerien erhältlich. Die IKS wird im Rahmen des eingeleiteten Verfahrens über weitere Massnahmen entscheiden.

Zubereitungen aus der Wurzel von Kava-Kava (*Piper methysticum*) mit Wirkung auf das ZNS sind in Polynesien, wo die Pflanze heimisch ist, seit langem bekannt. Inzwischen haben standardisierte Extrakte Eingang gefunden in die Phytotherapie. In Ländern wie den USA werden sie als «health food» verbreitet angewendet. In der Schweiz wurden seit 1989 sechs Präparate registriert, welche in Apotheken und seit 1996 auch in Drogerien erhältlich sind und bei nervösen Angst- und Spannungszuständen verwendet werden. Als Hauptinhaltsstoffe sind sechs Kava-Lactone identifiziert, deren Gewichtsanteil insgesamt 30 bis 60% des Trockenextrakts ausmacht. Ihr individuelles Verhältnis variiert je nach Zubereitung (gereinigter Aceton- oder Alkoholextrakt). Die empfohlene Dosierung entspricht 50 bis 210 mg Kava-Lactonen pro Tag.

Von den Spontanmeldungen, die zur Erfassung des Risikos geführt haben, seien einzeln erwähnt:

- Zwei anfangs Jahr gemeldete Berichte von Universitätsabteilungen für Klinische Pharmakologie, bei denen die Einnahme von Kava-Extrakten in hoher Dosierung primär als Ursache in Betracht zu ziehen ist. Anhaltspunkte für Virushepatitis, eine extrahepatische Obstruktion oder andere verantwortliche Medikamente liegen nicht vor, auf-

grund der Histologie auch keine Hinweise auf äthylische Leberschädigung.

- Ein 50jähriger Patient nimmt während etwa acht Wochen 300 bis 400 mg Kava-Trockenextrakt täglich (entsprechend 210 bis 280 mg Kava-Lactonen pro Tag) ein – die empfohlene Höchstdosis dieses Präparats beträgt 300 mg Trockenextrakt pro Tag. Nach kurzen Prodromi kommt es zu einem Ikterus mit massivem Anstieg von Bilirubin und Transaminasen (über 3000 U/l bei wenig erhöhter alkalischer Phosphatase um 500 U/l), gefolgt von Lebersversagen mit Quickabfall und Enzephalopathie; eine Lebertransplantation wird erforderlich, die erfolgreich ist.

- Eine 33jährige Frau erkrankt nach gut zwei-monatiger Einnahme von 300 mg Kava-Extrakt täglich (resp. 210 mg Kava-Lactonen pro Tag) mit Müdigkeit und Anorexie, sechs Tage später kommt es zum Ikterus. Die Leberparameter verschlechtern sich noch zehn Tage nach Absetzen des Präparats; das Bilirubin erreicht nahezu 400 µmol/l, die Transaminasen 2500 U/l bei nur wenig erhöhter alkalischer Phosphatase. Nach protrahiertem Verlauf erholen sich die Werte innert eines Monats nach Absetzen. Der Befund leicht erhöhter IgM gegen Ebstein-Barr-Virus bei dieser Patientin ist nicht von Bedeutung, da Histologie und serologische Konstellation gegen eine EBV-Hepatitis sprechen.

- Zwei weitere Berichte mit Ikterus und, zumindest bei einem Patienten, mit Quickabfall wurden seit September 1999 der SANZ gemeldet; neben den Kava-Extrakten kommen hier ursächlich auch andere Medikamente in Betracht.
- Bei einer publizierten Beobachtung aus Deutschland [2] wurde der Kausalzusammenhang durch positive Reexposition bestätigt: Sechs Monate nach Einnahme von 60 mg Kava-Lactonen täglich (wahrscheinlich Alkoholextrakt) kam es bei einer 39jährigen Frau, die noch weitere Medikamente verwendete, zu einer histologisch bestätigten nekrotisierenden Hepatitis mit Ikterus, Quickabfall und Transaminasen über 700 U/l, die sich nach Absetzen innert mehrerer Wochen normalisierte. 14 Tage nach erneuter Einnahme des Präparats stellte sich wiederum ein ausgeprägter, nach Absetzen reversibler Transaminasenanstieg ein.

Heute liegen unter Einschluss der obigen international insgesamt 9 Spontanmeldungen über Leberschädigungen in möglicher Verbindung mit Kava-Extrakten vor. Deren Analyse ergibt zusammenfassend:

- Die *Häufigkeit schwererer Leberschädigungen* kann aufgrund von Verkaufszahlen für das meist betroffene höher dosierte Acetonextrakt mit acht Fällen auf über 40 Mio. seit 1991 international verkauften Tagesdosen abgeschätzt werden. Bei Annahme von 30 Tagesdosen pro Behandlung ergäbe dies eine Erkrankung auf etwa 170 000 Behandlungen. Nachdem allein in der Schweiz im letzten halben Jahr vier Meldungen eingetroffen

Korrespondenz:  
Rudolf Stoller  
IKS  
Pharmacovigilance-Zentrum  
Erlachstrasse 8  
CH-3000 Bern 9

sind, könnte die tatsächliche Inzidenz jedoch auch erheblich höher liegen. Aufgrund des Berichts mit positiver Reexposition kommen auch andere Kava-Zubereitungen als der Acetonextrakt als Ursache von Leberschädigungen in Betracht. Frauen waren häufiger (achtmal), Männer nur einmal betroffen.

- Die *auslösende Tagesdosis* betrug meist 210 mg Kava-Lactone oder mehr. Dreimal war sie aber tiefer (minimal 60 mg) und führte dennoch zu schweren Symptomen, wie gerade der Bericht mit positiver Reexposition zeigt.
- Die *Symptome traten meist* (sechsmal) *innert drei Wochen bis vier Monaten* nach Behandlungsbeginn ein, ein späteres Auftreten (z.B. noch zwei Jahre nach Therapiebeginn) ist aber nicht ausgeschlossen.
- Als Hinweis auf eine *erhebliche Funktionsstörung* der Leber und prognostisch eher ungünstiges Zeichen kam es bei sechs der neun Patienten zu einem Ikterus, bei drei von diesen zusätzlich zu einem Abfall des Quickwerts unter 50%.
- *Histologisch* (vier Beobachtungen) bestanden teils konfluierende Leberzellnekrosen, bei dreien eine ausgeprägte entzündliche Reaktion, zweimal mit deutlicher Beteiligung von Eosinophilen. Dies wäre, ebenso wie das stark verkürzte Intervall bis zum Wiederauftreten der Symptome bei der reexponierten Patientin, vereinbar mit einem immun-allergischen Mechanismus.

Bis über weitere Massnahmen entschieden ist, sind folgende Punkte zu beachten:

- Patienten, die Kava-Extrakte einnehmen, sind auf folgendes hinzuweisen:
  - Ungewöhnliche Müdigkeit, Schwäche oder Appetitverlust und unbeabsichtigte Gewichtsabnahme können auf eine beginnende, Gelbverfärbung der Haut oder der Bindehaut der Augen, dunkler Urin oder entfärbter Stuhl auf eine fortgeschrittene Leberschädigung hinweisen. Treten solche Symptome auf, müssen Kava-Extrakte sofort abgesetzt und umgehend der Arzt konsultiert werden.
  - Bei vorbestehender Leberschädigung oder entsprechenden Risikofaktoren ist bei der Anwendung von Kava-Extrakten Vorsicht geboten.
- In die Differentialdiagnose von Leberschädigungen sind auch Phytotherapeutika einzubeziehen; da sie oft nicht als Medikamente im engeren Sinne betrachtet werden, lohnt es sich, in der Anamnese spezifisch nach solchen alternativen Therapien zu fragen.

Meldungen über unerwünschte Wirkungen bitten wir an eine der fünf Abteilungen für Klinische Pharmakologie (Adressen siehe Arzneimittelkompendium der Schweiz, Ausgabe 2000, S. 2745), an die SANZ oder direkt an das IKS Pharmacovigilance-Zentrum, Erlachstrasse 8, 3000 Bern 9, zu richten.

#### Literatur

- 1 Rundschreiben der Firma Schwabe AG – Einzelfälle von Leberschädigungen. Februar 2000.
- 2 Strahl S, Ehret V, Dahm HH, Maier KP. Nekrotisierende Hepatitis nach Einnahme pflanzlicher Heilmittel. Dtsch Med Wochenschr 1998;123:1410-4.

# Atteintes hépatiques liées aux extraits de kava

R. Stoller

L'OICM a pris connaissance d'un cas d'hépatite après l'administration d'un extrait de kava. Il a requis l'envoi d'une circulaire d'information par le distributeur dès le mois de février [1]. A l'occasion d'un nouveau cas observé en Suisse, il convient d'attirer encore une fois l'attention des professionnels de la santé et des droguistes sur une occurrence sans doute rare mais de gravité majeure. Les produits phytothérapeutiques doivent être envisagés systématiquement dans le diagnostic étiologique des affections hépatiques. En présence de symptômes tels que fatigue, perte de l'appétit, nausées ou ictère, il convient d'interrompre la prise d'extraits de kava et de prendre un avis médical. Ces préparations sont habituellement utilisées dans le contexte d'anxiété et de tension nerveuse et distribuées en pharmacie et en droguerie. L'OICM prendra des mesures complémentaires dans un proche avenir dans le cadre de la procédure de révision en cours.

Le kava-kava (*Piper methysticum*) a été utilisé de longue date en Polynésie, lieu d'origine de la plante. Sous forme normalisée ces extraits ont fait leur apparition depuis quelques années dans l'arsenal phytothérapeutique en Allemagne et dans la catégorie des produits de régime («health foods») aux Etats-Unis notamment. Depuis 1989, six préparations différentes ont été mises sur le marché suisse et sont disponibles en pharmacie et en droguerie, proposés dans le traitement de l'anxiété et de la nervosité. Ces extraits de kava contiennent 6 lactones qui constituent de 30 à 60% de leur poids sec. La composition varie selon les préparations en fonction des modes d'extraction (à base d'acétone ou d'alcool). La posologie recommandée varie de 50 à 210 mg de kava-lactones par jour.

Voici quelques-uns des cas observés qui ont permis d'identifier le risque:

- Deux rapports nous sont parvenus au début de cette année de services universitaires de pharmacologie clinique. Ces patients ne présentaient pas de signes d'hépatite virale, d'obstruction extra-hépatique ou encore de lésions d'origine éthylique

à la biopsie du foie. En outre les autres médicaments reçus ont été mis hors de cause. La prise d'extraits de kava à haute dose doit donc être considérée comme la cause probable de leur affection.

- Un patient de 50 ans a pris de 300 à 400 mg d'extrait de kava (équivalent à 210 à 280 mg de lactones) par jour pendant huit semaines environ – la dose maximum recommandée est de 300 mg d'extrait par jour. Après des prodromes de courte durée est survenu un ictère marqué par des valeurs élevées de bilirubine et de transaminases (> 3000 U/l avec élévation modérée de la phosphatase alcaline à 500 U/l), suivi d'insuffisance hépatique avec troubles de la coagulation et encéphalopathie. L'évolution a imposé une greffe du foie qui a été pratiquée avec succès.

- Une patiente de 33 ans a présenté un état de fatigue avec anorexie après une cure d'extrait de kava (300 mg équivalent à 210 mg de lactones par jour pendant plus de deux mois). L'ictère est survenu 6 jours plus tard. Malgré l'arrêt du traitement, les paramètres hépatiques se sont encore aggravés pendant 10 jours (bilirubine environ 400 µmol/l, transaminases 2500 U/l et phosphatase alcaline peu perturbée). Après une évolution prolongée, les paramètres biologiques se sont normalisés au bout d'un mois. Cette patiente présente des IgM légèrement augmentés vis-à-vis le virus d'Ebstein-Barr, ce qui ne paraît pas significatif, en l'absence de signes histologiques et biologiques d'une hépatite à EBV.

- Deux autres cas d'ictère accompagné pour l'un d'allongement du temps de Quick ont été signalés au CSPV depuis septembre 1999, pour lesquels outre les extraits de kava, d'autres médicaments ont pu être mis en cause.

- Une observation publiée en Allemagne [2] a permis d'identifier la source de l'atteinte hépatique de façon formelle par réexposition: une patiente de 39 ans a présenté après six mois de traitement par 60 mg par jour de lactones de kava (probablement extrait à base d'alcool) et aussi d'autres produits une hépatite nécrosante avec ictère, allongement du temps de prothrombine et élévation des transaminases au-dessus de 700 U/l. Les paramètres biologiques se sont normalisés après plusieurs semaines d'interruption du traitement. Lors d'une réexposition de 14 jours, les transaminases se sont élevées à nouveau, pour se normaliser à l'arrêt du traitement.

L'ensemble des cas signalés incluant ceux-ci comprend neuf déclarations spontanées de lésions hépatiques qui pourraient être liées à l'administration d'extraits de kava. L'analyse de ces données permet de tirer les conclusions suivantes:

- On peut estimer l'incidence des atteintes hépatiques graves à huit cas pour plus de 40 millions de doses journalières depuis 1991 sur la base des chiffres de vente du produit à dose élevée le plus souvent concerné (extrait à base d'acétone). Ceci

Correspondance:  
Rudolf Stoller  
OICM  
Centre de pharmacovigilance  
Erlachstrasse 8  
CH-3000 Bern 9

correspond à un cas pour env. 170 000 cures avec un traitement moyen de 30 jours. Après avoir observé quatre cas suspects en Suisse au cours des six derniers mois, on peut suspecter un taux d'incidence sensiblement plus élevé. Etant donné que la réexposition positive ne concernait pas un extrait sur la base d'acétone, un risque d'atteintes hépatiques doit aussi être pris en compte pour les autres extraits de kava. Les cas rapportés concernent essentiellement des femmes (huit contre un homme).

- La *dose administrée* était le plus souvent de 210 mg de lactones ou plus. Néanmoins elle était inférieure dans trois cas (soit 60 mg ou plus) alors que les symptômes étaient graves, notamment lors de la réexposition mentionnée.
- Le *décal d'apparition des symptômes était habituellement* (six observations) *de trois semaines à quatre mois*, même s'il se prolonge parfois jusqu'à deux ans.
- Le tableau clinique des *troubles hépatiques* comprend le plus souvent (six sur neuf cas) un ictère qui est un indice de pronostic réservé et une diminution du taux de prothrombine (Quick < 50%) dans trois cas.
- Dans les quatre cas où l'on a pratiqué une *biopsie hépatique*, on a observé une nécrose cellulaire confluente par endroits, dans trois cas une réaction inflammatoire marquée, dans deux cas avec participation des éosinophiles. Ces signes sont évocateurs d'un mécanisme immuno-allergique, tout comme l'intervalle réduit avant la réapparition des symptômes lors de réexposition d'une des patientes.

Dans l'attente de mesures ultérieures qui seront prises dans le cadre de la procédure de révision en cours, l'OICM fait les recommandations suivantes:

- Il convient d'avertir les patients qui reçoivent des extraits de kava sur les éventualités qui suivent:
  - Une fatigue inhabituelle, un affaiblissement, une perte d'appétit ou encore une perte de poids inattendue peuvent témoigner d'une atteinte hépatique débutante. Une jaunisse visible sur la peau ou les conjonctives, ainsi que des urines foncées ou des selles claires doivent faire suspecter une atteinte hépatique déjà avancée. Devant l'apparition de tels symptômes, il faut interrompre immédiatement le traitement aux extraits de kava et consulter un médecin sans délai.
  - L'administration d'extraits de kava doit être envisagée avec précaution chez les sujets porteurs d'atteinte hépatique ou exposés à de tels facteurs de risque.
- En présence d'un tableau clinique d'atteinte hépatique, il convient d'inclure les produits de phytothérapie dans le diagnostic étiologique. Ceux-ci ne sont souvent pas considérés comme des médicaments au sens strict par les malades, et doivent donc être recherchés spécifiquement.

Les déclarations d'effets secondaires devraient être faites auprès d'un des cinq centres de pharmacologie clinique (dont les adresses figurent dans le Compendium suisse des médicaments, édition 2000, p. 2790), au CSPV ou directement au Centre de pharmacovigilance de l'OICM, Erlachstrasse 8, 3000 Berne 9.

## Références

- 1 Circulaire de la société Schwabe SA. Cas isolés de lésions hépatiques – nouvelles mesures de précaution. Février 2000.
- 2 Strahl S, Ehret V, Dahm HH, Maier KP. Nekrotisierende Hepatitis nach Einnahme pflanzlicher Heilmittel. Dtsch Med Wochenschr 1998;123:1410-4.