

Markus Schneider¹

Arzneimittelrechtliche Zulassung von Kortikoiden bei wirbelsäulennahen Injektionen

Der deutsche Weg im Widerspruch zur internationalen Evidenz

Pharmaceutical drug approval of corticosteroids for epidural spinal injections

The German way contrary to international evidence

Zusammenfassung: Der Gebrauch von Kortikosteroiden zur epiduralen Injektion ist weltweit nicht arzneimittelrechtlich zugelassen, also off-label. Dies ist wissenschaftlich anerkannt, dennoch kam es 2011–2012 in Deutschland zu einer erneuten Diskussion, wobei als Folge die bisher genehmigte Abrechenbarkeit von den Gesetzlichen Krankenkassen und der KBV revidiert wurde. Nachdem dies unter den interventionellen Schmerztherapeuten und den Radiologen zu erheblicher Unruhe geführt hat, wurde im September 2014 ein Triamcinolonacetamid Volon A 40 zur intrafokalen Anwendung bei zervikaler, thorakaler und lumbaler Radikulopathie vom BfArM zugelassen. Zeitgleich wurde im November 2014 als Resultat einer seit 2009 bei der FDA geführten Debatte über die Sicherheit von Steroiden bei der epiduralen Injektion eine Anhörung durchgeführt, bei der alle maßgeblichen Fachgesellschaften Gehör fanden. Zusammengefasst wurde, dass trotz der beschriebenen Risiken der Benefit dieser Injektionen die Risiken überwiegt, aber es sollte auf ein kristallines Kortison verzichtet werden und die transforaminale zervikale Injektion überdacht werden, die interlaminäre (epidurale) Injektion sei vorzuziehen.

Auf die erheblichen Widersprüche der internationalen Literatur im Vergleich zur deutschen Zulassung wird hingewiesen.

Schlüsselwörter: Epidural, lumbal, zervikal, Injektion, transforaminale, Volon, Zulassung Steroide, Zulassung Kortison, BA-Beschluss Nr. 290, Off-Label-Kortison

Zitierweise

Schneider M. Arzneimittelrechtliche Zulassung von Kortikoiden bei wirbelsäulennahen Injektionen. Der deutsche Weg im Widerspruch zur internationalen Evidenz.

OUP 2015; 9: 432–435 DOI 10.3238/oup.2015.0432–0435

Summary: The use of steroids is an international off-label procedure but scientifically recognized. Nevertheless there was a big discussion about this topic in Germany in 2011, as a result there was a declination of the reimbursement of this procedure in Germany.

This led to tremendous discussions among interventional pain specialists as well as radiologists. Furthermore in September 2014 the German authorities approved a particulate steroid (Triamcinolone acetonide) for „intrafocal use with cervical, thoracal or lumbal radiculopathy“; an epidural use was still claimed „off label“.

Meanwhile in November 2014 there was a hearing of the FDA, ending a long during discussion that had started in 2009 about serious complications regarding the use of steroids in transforaminal epidural injections. As a result of this hearing the board came to the conclusion, that cervical TFSI (transforaminal epidural steroid injections) should be reconsidered and an interlaminar approach should be used because of a smaller risk of accidental arterial uptake and neurological damage; a non-particulate steroid should be used. The eminent discrepancy between the German and international literature is discussed.

Keywords: Epidural, lumbal, cervical, steroid, transforaminal injection, triamcinolone acetonide, admission steroids, admission cortisone, off-label use

Citation

Schneider M. Pharmaceutical drug approval of corticosteroids for epidural spinal injections. The German way contrary to international evidence.

OUP 2015; 9: 432–435 DOI 10.3238/oup.2015.0432–0435

¹ Alphamed Medizinisches Zentrum Bamberg

Die Injektion von Steroiden wirbelsäulennah wird seit Anfang der 50er-Jahre des letzten Jahrhunderts durchgeführt – über verschiedene Zugangswege. Die zunehmende Verbreitung dieser Therapie in den letzten 15 Jahren hat dazu geführt, dass derzeit in den Vereinigten Staaten ca. 5 Millionen Injektionen pro Jahr (lt. FDA) durchgeführt werden.

Zur Anwendung kommen verschiedene Arten von Steroiden, in der internationalen Literatur wird zwischen kristallinen und nichtkristallinen Steroiden unterschieden. Im Gegensatz zu den meisten anderen Applikationsarten wie intramuskulär, peritendinös, intravenös oder oral, erfolgte nie eine Zulassung der Steroide zur nervennahen periradikulären Injektion. Dies wird auch in den großen Fachgesellschaften bei entsprechenden Kursen so gelehrt und findet sich auch in der internationalen Fachliteratur wieder.

Dennoch kam es Ende 2012 zu einer zunehmenden Diskussion über den Off-Label-Gebrauch von Kortison besonders in Deutschland, was im Verlauf des Jahres 2013 dazu führte, dass Injektionen mit Steroiden an Nervenwurzeln (PRT, periradikuläre Therapie) nicht mehr als Kassenleistung vergütet wurden. Dies hat zu erheblicher Unruhe in Deutschland geführt, besonders auch unter den Radiologen. Gleichzeitig wurde zum 1. April 2013 die CT-gesteuerte PRT nur noch auf Überweisung eines Schmerztherapeuten zugelassen. Dieser sogenannte BA-Beschluss Nr. 290 hat jedoch mit der Off-Label-Kortison-Diskussion rein gar nichts zu tun.

Verschiedentlich wurde von Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass der Off-Label-Gebrauch von Kortison bei PRT kein deutsches Phänomen sei, auch die FDA hat verschiedentlich darauf hingewiesen, dass in den Vereinigten Staaten keine arzneimittelrechtliche Zulassung besteht.

Aufgrund eines Hinweises aus dem Jahr 2009 von einem Anästhesisten aus dem Massachusetts General Hospital, der die FDA kontaktiert hatte, begann ein Prozess der Sichtung der Literatur und der Auflistung von neurologischen Zwischenfällen bei der Benutzung von Steroiden an der Wirbelsäule. Im September 2010 wurden die Ergebnisse dem Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee der FDA präsentiert und es kam zu einer Anhörung am 24.

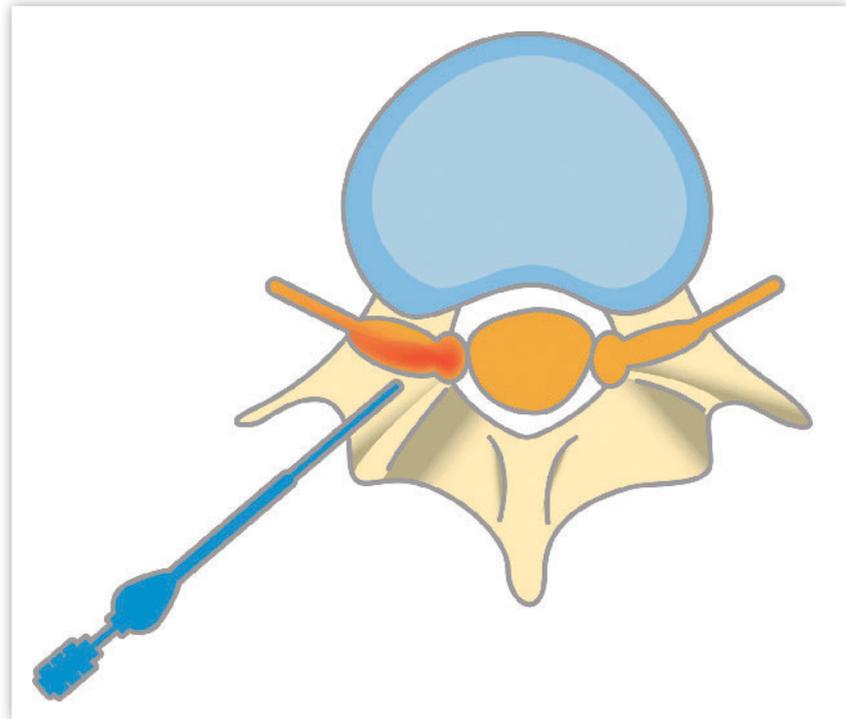


Abbildung 1 Schematische Darstellung des „lateralen“ transforaminalen Zugangs.

und 25. November 2014, bei der sämtliche maßgeblichen Fachgesellschaften und Spezialisten Gehör fanden [1].

In Deutschland führte die Diskussion zu verschiedenen Stellungnahmen der Krankenkassen und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, nach denen wirbelsäulennahe Injektionen (PRT) mit Steroiden nicht länger zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen abgerechnet werden durften. Die Landes-KVen gaben entsprechende Stellungnahmen an ihre Mitglieder ab. Dies führte bundesweit dazu, dass die seit den 50er-Jahren durchgeführten Injektionen zunehmend als Selbstzahlerleistung in Deutschland angeboten wurden.

Im September 2014 wurde publik, dass einem Produkt eines kristallinen Kortikoids, nämlich Triamcinolonacetonid 40 mg (Volon A 40/A 40–5 ml), durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Zulassung für die intrafokale Anwendung bei zervikaler, thorakaler und lumbaler Radikulopathie erteilt wurde [2].

Des Weiteren liegt dem Autor ein Schreiben vor, das von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung mit Datum vom 12. Dezember 2014 an alle Kassenärztlichen Vereinigungen geschickt wurde, in dem über die Erweiterung der

Indikation von Volon A 40 informiert wurde. Hier findet sich folgende Textpassage:

„Das BfArM weist im Rahmen der Indikationserweiterung von Volon A 40 Kristallsuspension 1 ml und 5 ml auf zwei wichtige Aspekte hin:

- *Einschränkung auf lateralen (extraduralen) Zugangsweg:* Prinzipiell existieren zwei Zugangswege, um den Wirkstoff Triamcinolonacetonid an die Nervenwurzel zu applizieren: der Zugangsweg von lateral mit perineuroforaminaler Applikation an die austretende Wurzel (extradural) und der epidurale Zugangsweg, bei dem sich der Wirkstoff vom Epiduralraum aus entlang der Wurzel nach kaudal verteilt. Die beiden Arzneimittel sind ausschließlich für den lateralen (extraduralen) Zugangsweg zugelassen, die epidurale Anwendung ist hiervon ausgeschlossen.
- *Anwendung bei einer PRT möglich:* Das BfArM bestätigt, dass die Anwendung von Volon A 40 Kristallsuspension 1 ml und 5 ml auch im Rahmen einer periradikulären Therapie (PRT) unter CT-Kontrolle zugelassen ist. Dies gilt bei Beachtung der zugelassenen Indikationen und bei Beachtung der genannten Einschränkung hinsichtlich des Zugangsweges.

Die Indikationserweiterungen beruhen auf Expertengutachten, Literaturdaten und

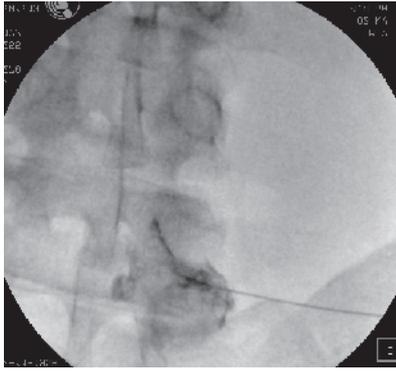


Abbildung 2 Typische epidurale Kontrastmittelverteilung bei transforaminalem Wurzelblock.

Post-Marketing-Daten (PSUR-Daten). Änderungen für weitere Produkte liegen dem BfArM derzeit nicht vor.“

Diese Information wurde von den KVen zum Teil an ihre Mitglieder weitergegeben, z.B. von der KV Rheinland-Pfalz, und ist im Internet abrufbar [3].

Hierzu bedarf es mehrerer Bemerkungen, da sich die Terminologie der Kassenärztlichen Bundesvereinigung nicht mit den international beschriebenen Zugangswegen deckt.

Es wird im besagten Schreiben postuliert, dass es einen sogenannten lateralen Zugangsweg gebe, der extradural liege. Beide Termini finden sich nicht in der internationalen Literatur. Bei einem Zugang von seitlich (lateral) in Richtung auf das Neuroforamen wird international von einem transforaminalen Zugang gesprochen (Abb. 1). Dieser ist in der Literatur gut beschrieben und Evidenzen hierzu wurden insbesondere in den letzten 5 Jahren mehrfach beschrieben, zuletzt von Manchikanti 2013 [4]. Dieser Zugang wird regelmäßig in der Literatur unter Fluoroskopie durchgeführt [4]. Es wird in den einschlägigen Leitlinien der ISIS und der ASIPP, die im angloamerikanischen Sprachraum in Lehrbüchern zitiert werden [4, 6, 10], gefordert, dass mittels Kontrastmittelgabe eine intravasale Nadellage ausgeschlossen wird und bei dem Verteilungsmuster des Kontrastmittels sieht man regelmäßig, dass sich dieses sowohl nach kaudal in Richtung des Nervs als auch nach cranial und damit epidural ausbreitet (Abb. 2) [5]. Eine epidurale Injektion von Volon A 40 wird jedoch explizit vom BfArM von der Zulassung ausgeschlossen. Als Beispiel wird hier der inter-

laminäre Zugang angesprochen, der epidural sei und hierfür keine Zulassung bestehe. Insofern ist die Definitionsunterscheidung, die im besagten Schreiben vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte getroffen wird, völlig unklar.

Warum wurde ein kristallines Kortikoid zugelassen?

Mit der weiter oben beschriebenen Zunahme der Frequenz von Injektionen epidural an der Wirbelsäule häuften sich auch zum Teil erhebliche neurologische Komplikationen mit Paraplegien, Quadriplegien und auch Hirnstamminfarkten zum Teil mit Todesfolge, die in der Literatur beschrieben wurden [6]. Unter der Annahme, dass ein kristallines Kortison eine bessere Langzeitwirkung hat durch das längere Verweilen der Kristalle am Injektionsort, wurde traditionell sehr häufig Triamcinolon oder ein anderes kristallines Kortison eingesetzt [7]. Dieser Aspekt ist mittlerweile durch mehrere Publikationen aus neuerer Zeit widerlegt worden [8]. Bereits früh wurde das Problem der Partikelgröße von Steroiden gesehen, bei kristallinen Kortikoiden liegt die Größe mit $> 10 \mu\text{m}$ regelhaft über derjenigen von Erythrozyten mit $7,5 \mu\text{m}$. Besonders im Experiment bestätigte sich die Problematik der kristallinen Kortikoide. Hier wurden Schweinen beide Steroidarten verabreicht. Die Verabreichung erfolgte intraarteriell in die Arteria vertebralis. Alle Tiere, denen kristallines Kortikoid injiziert wurde, verstarben, während alle mit nicht kristallinem Kortikoid überlebten [9]. Auch die in der Literatur beschriebenen, schwierigen neurologischen Komplikationen betreffen fast ausschließlich Injektion mit kristallinen Steroiden. Dies wurde auch von der FDA im erwähnten Papier bestätigt.

Es stellt sich die Frage, ob die Gefahr schwerwiegender Komplikationen allen Injektionsorten gleich ist? Grundsätzlich besteht die größte Gefahr auch von der Anatomie her bei zervikaler transforaminaler Injektion. Hier zeigt sich eine sehr große Nähe zu Arteria spinalis und deren Ästen mit erheblicher Verletzungsgefahr und Gefahr von spinalen Infarkten. Als Folge davon hat eine der großen amerikanischen Gesellschaften, nämlich die ASIPP (American Society of Pain Physicians) bereits vor einigen Jahren die transforaminale Injektion zervical nicht mehr

empfohlen. Auch in einem Standardwerk für Injektionen in Großbritannien [10] wird diese Injektion nicht mehr empfohlen. Dies unter anderem auch deshalb, weil für den ungefährlicheren interlaminären Zugang gleiche Evidenzen bestehen wie für den transforaminalen [11]. Dennoch erhielt aber Volon A jetzt die Zulassung für genau diese Injektionsarten.

Im thorakalen und lumbalen Bereich findet sich die Arteria radicularis magna, auch genannt Arteria Adamkiewicz, die sich weitgehend auf der linken Seite des Spinalkanals befindet und in Variationen bis Höhe LWK 5 beschrieben wird [12].

Auch diese anatomische Besonderheit und erhöhte Gefahr beim transforaminalen Zugang thorakal und lumbal wurde auf dem beschriebenen FDA Advisory Meeting im November 2014 erörtert, dennoch hat sich das Komitee mit überwältigender Mehrheit von 15 zu 7 Stimmen dafür ausgesprochen, weiterhin sämtliche Injektionsformen unter Berücksichtigung der Indikationen zuzulassen und betonte die Wichtigkeit, eine intravasale Injektion durch die Gabe von Kontrastmittel und Überprüfung der Verteilung zu vermeiden. Auch wurde nochmals bestätigt, dass weiterhin Steroide in den USA nicht zugelassen sind für epidurale Injektionen, was sich ja mit der deutschen Zulassung deckt.

Des Weiteren wurde die Empfehlung abgegeben, aufgrund der neuesten Forschungsergebnisse die Benutzung von kristallinen Steroiden zu überdenken, nichtkristalline Steroide zu benutzen und insbesondere den transforaminalen Zugangsweg an der Halswirbelsäule kritisch zu überdenken. Wie beschrieben, haben hier einige Fachgesellschaften bereits Konsequenzen gezogen und ihre Leitlinien entsprechend verändert.

Vergleicht man nun die internationale Entwicklung wie zuvor beschrieben, dass zunehmend die Injektion von kristallinen Steroiden wie Triamcinolon verlassen werden sollte und der transforaminale – und damit der beschriebene laterale – Zugang kritisch überdacht werden sollte und nun genau ein solches Kortison in Form von Volon A auch für die zervikale transforaminale Injektion zugelassen wird, dann scheinen die internationale und deutsche Entwicklung diametral entgegengesetzt.

Es sollte dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte empfohlen werden, die internationale Literatur zu berücksichtigen und vor allen

die von ihm beschriebenen berücksichtigten Expertengutachten und Literaturdaten offen zu legen. Meiner Meinung nach sollten hier die großen Fachgesellschaften der Schmerztherapie entsprechende Anstrengungen unternehmen.

Außerdem wird durch die Mitteilung der KV der interventionelle Schmerzthe-

rapeut aus abrechnungstechnischen Gründen zur Verwendung von kristallinem Kortikoid gedrängt, was massiv sowohl gegen die ärztliche Therapiefreiheit verstößt als auch wie beschrieben der aktuellen Literatur widerspricht. **OUP**

Interessenkonflikt: Keine angegeben

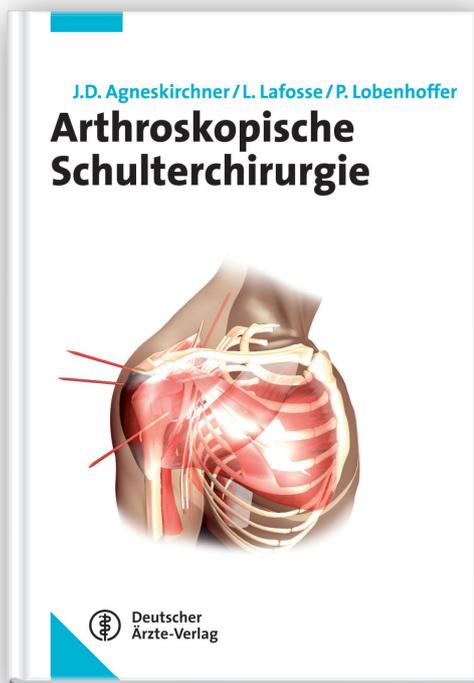
Korrespondenzadresse

Dr. Markus Schneider
alphaMED
Kärntenstraße 2
96052 Bamberg
markus.schneider@alphamed-
bamberg.de

Literatur

1. FDA Briefing Document. Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee Meeting, Epidural Steroid Injections (ESI) and the Risk of Serious Neurologic Adverse Reactions, November 24–25, 2014. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AnestheticAndAnalgesicDrugProductsAdvisoryCommittee/UCM422692.pdf>
2. Fachinformation Volon A 40, Dermapharm. <http://www.dermapharm.de/produkte.html#/138/volon-a-40.html>
3. Information KV RKP über wirbelsäulennahe Injektionen. <https://www.kv-rlp.de/nachrichten/nachrichtentext/einsatz-von-kortikoiden-bei-wirbelsaeulennahen-injektionen/>
4. Manchikanti L et al. An Update of Comprehensive Evidence-Based Guidelines for Interventional Techniques in Chronic Spinal Pain. Part II: Guidance and Recommendations. *Pain Physician* 2013; 16: 49–283
5. Practice Guidelines for Spinal Diagnostic and Treatment Procedures, International Spine International Society 2014
6. van Zundert J et al. Evidence-Based Interventional Pain Medicine According to Clinical Diagnoses. Wiley-Blackwell 2012
7. FDA Briefing Document Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee Meeting Epidural Steroid Injections (ESI) and the Risk of Serious Neurologic Adverse Reactions November 24–25, 2014. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AnestheticAndAnalgesicDrugProductsAdvisoryCommittee/UCM422692.pdf>
8. El-Yahouchi C et al. The noninferiority of the nonparticulate steroid dexamethasone vs the particulate steroids betamethasone and triamcinolone in lumbar transforaminal epidural steroid injections. *Pain Med* 2013; 14: 1650–7
9. Okubadejo GO, Talcott MR, Schmidt RE et al. Perils of intravascular methylprednisolone injection into the vertebral artery. An animal study. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90: 1932–1938
10. Simpson K et al. Spinal interventions in pain management – Oxford specialist Handbook in pain medicine – Oxford University Press 2012
11. Abdi S et al. Epidural steroids in the management of chronic spinal pain: a systematic review. *Pain Physician*. 2007; 10: 185–212
12. Gawenda M et al. Das Dilemma der spinalen Ischämie: Interdisziplinäre Strategien zum Schutz vor spinaler Ischämie bei Aorten Chirurgie, *Dtsch Arztebl* 2005; 102: A-201

Arthroskopische Operationstechniken im Überblick



- Diagnostische und therapeutische Methoden
- Läsionen und therapeutische Relevanz
- Instabilität, Schultersteife, Rotatorenmanschetten-, Biceps-, AC-Gelenkläsionen:
Welche Portale, Instrumente und Techniken führen zum Behandlungserfolg?

Mit der Schulterarthroskopie lassen sich zahlreiche Pathologien erfolgreich behandeln. Dabei werden die Grenzen des arthroskopisch Machbaren beinahe täglich erweitert – die Schulterarthroskopie „boomt“!



2013, 245 Seiten, 343 Abbildungen in
435 Einzeldarstellungen, 10 Tabellen
ISBN 978-3-7691-0549-0

gebunden € 159,-

Bestellungen bitte an Ihre Buchhandlung oder
Deutscher Ärzte-Verlag, Kundenservice,
Postfach 400244, 50832 Köln
Tel. 02234 7011-314 / Fax 7011-476 / E-Mail: bestellung@aerzteverlag.de
Portofreie Lieferung innerhalb Deutschlands bei Online-Bestellung