

// Bewertung des gehäuften Auftretens eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) unter intravenöser Immunglobulin (IVIg)-Therapie //

S. MÜLLER

M. FUNK

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Die Gabe intravenöser Immunglobuline (IVIg) ist therapeutischer Standard bei vielen akuten und chronischen neurologischen oder internistischen Krankheiten bei Erwachsenen und Kindern. Immunglobuline werden aktuell z. B. beim Guillain-Barré-Syndrom, beim variablen Immundefektsyndrom (CVID, common variable immunodeficiency) oder beim Kawasaki-Syndrom als First-Line-Therapie eingesetzt. Im Herbst 2015 wurde seitens der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine relative Häufung von Meldungen eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) unter Immunglobulintherapie festgestellt. Aufgrund einer auffälligen Disproportionalitätsanalyse (erhöhtes Proportional Reporting Ratio, PRR) wurde das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) als zuständiger Rapporteur von der EMA um eine Signalbewertung gebeten.

HINTERGRUND

Das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES) ist ein seltenes neurologisches Syndrom, das sich klinisch durch Kopfschmerzen, Sehstörungen, Krampfanfälle und Bewusstseinsstörungen manifestiert. Diagnostisch findet sich im MRT typischerweise ein symmetrisch auftretendes Hirnödem, vor allem in der posterioren Hemisphäre. Die Art und Verteilung des Ödems ist pathognomonisch und diagnostisch beweisend für ein PRES. Bekannte Auslöser von PRES sind u. a. Krankheiten, die mit hypertonen Zuständen einhergehen wie z. B. Präeklampsie, Eklampsie und Nierenversagen.

Ein gehäuftes Auftreten von PRES wurde aber auch im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen sowie unter der Therapie mit bestimmten Medikamenten wie z. B. Chemotherapeutika und Immunsuppressiva beobachtet. Auffallend viele PRES-Erkrankungen stehen im Zusammenhang mit dem postinfektiösen Guillain-Barré-Syndrom (GBS) und seinen Varianten Lewis-Sumner-Syndrom (LSS) und Miller-Fisher-Syndrom (MFS). Frauen scheinen etwas häufiger betroffen zu sein, allerdings ist diese Beobachtung statistisch nicht signifikant.

Der klinische Verlauf von PRES ist in der Regel gutartig und eine Restitutio ad integrum wird in den meisten Fällen erreicht. Vereinzelt wird in der Literatur jedoch auch über schwere klinische Verläufe mit persistierenden neurologischen Schäden berichtet, die in der Regel von Infarzierungen oder zerebralen Blutungen verursacht sind.

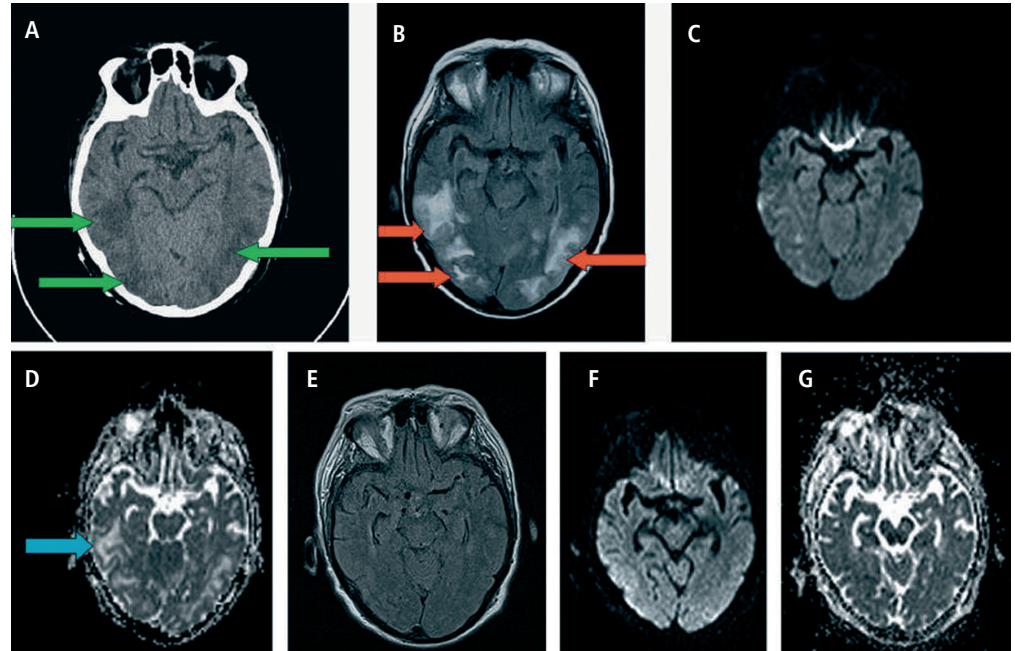
Die Therapie des PRES erfolgt rein symptomatisch und umfasst neben der Senkung eines erhöhten Blutdrucks die Behandlung der Grundkrankheit und soweit möglich die Ausschaltung des oder der auslösenden Faktoren (z. B. Absetzen oder Umsetzung von Begleitmedikation, Dialyse bei Niereninsuffizienz, Plasmapherese etc.).

PRES – PATHOPHYSIOLOGISCHE URSACHEN

Die pathophysiologischen Ursachen von PRES sind noch nicht vollständig geklärt und werden kontrovers diskutiert. Als Hauptursache wird allerdings der Ausfall bzw. die Dysfunktionalität der Blut-Hirn-Schranke gesehen.¹⁻³ Die (vorübergehende) Dysfunktionalität der Blut-Hirn-Schranke scheint durch abrupte Blutdruckschwankungen ausgelöst zu werden.^{1,2}

Abbildung 1:
Typische MRT-Aufnahmen
eines PRES

Quelle: Seiffge et al.¹⁰



Evolution des vasogenen Ödems bei einer 60-jährigen Patientin, die wegen wiederholter Krampfanfälle und Sehstörungen bei ausgeprägtem Hypertonus stationär aufgenommen wurde.

- A** Das initial am Aufnahmetag durchgeführte CT zeigt unspezifische Hypodensitäten temporoparietal beidseits (grüne Pfeile).
 - B** Das am Folgetag durchgeführte MRT liefert den Nachweis eines ausgeprägten supratentoriellen (temporoparietookzipital), kortikalen und subkortikalen Ödems (rote Pfeile) in FLAIR-Technik.
 - C** Das Ödem kommt im Wesentlichen isointens in diffusionsgewichteter Technik zur Darstellung.
 - D** Das Ödem zeigt zum Teil einen erhöhten ADC (apparent diffusion coefficient, blauer Pfeil).
- Das vier Wochen nach erfolgreicher antihypertensiver Therapie durchgeführte Verlaufs-MRT demonstriert eine deutliche Besserung und eine Regredienz des vasogenen Ödems:
- E** FLAIR-Technik
 - F** DWI-Technik
 - G** normalisierter ADC

Normalerweise werden starke Blutdruckschwankungen durch die zerebrale Autoregulation der Blut-Hirn-Schranke verhindert, sodass es zu keinen unmittelbaren Störungen der Durchblutung und Sauerstoffversorgung des Gehirns kommt. Dies geschieht in erster Linie durch eine Änderung des Gefäßtonus (Vasokonstriktion und Vasodilatation), mit der die zerebrale Perfusion kontrolliert wird. Die Veränderungen im Arterienwanddurchmesser werden wiederum durch den Kohlendioxidgehalt im Blut sowie das autonome Nervensystem gesteuert.¹ Bei abrupten und persistierenden Blutdruckanstiegen sowie hypertonen Blutdrucksituationen mit einem mittleren arteriellen Druck > 150 mm Hg kommt es jedoch zu einem Versagen der Autoregulation. Dies führt zu einem erhöhten zerebralen Perfusionsdruck und zerebralen Blutfluss mit Hyperperfusion und in der Folge zur Extravasation von Plasma in das Hirngewebe.²

Eine Erklärung für das bevorzugte Auftreten des Hirnödems in der hinteren Schädelgrube könnte die autonome Nervenversorgung des posterioren Hirngewebes sein. Im Gegensatz zu den frontalen Regionen ist die sympathische Innervation dieser Hirnabschnitte vermindert und somit anfälliger für eine Extravasation von Plasma.^{2,5}

Als weitere Ursache für einen Funktionsausfall der Blut-Hirn-Schranke wird eine endotheliale Dysfunktion zerebraler Gefäße¹ diskutiert, die aufgrund hoher Zytokinspiegel bei entzündlichen Reaktionen wie z. B. Autoimmunerkrankungen oder auch schweren Infektionen (z. B. bei Sepsis) auftreten kann.

Da jedoch auch bei Patienten ohne nennenswerten Blutdruckanstieg ein PRES auftreten kann, müssen noch weitere, derzeit nicht bekannte Einflussfaktoren in Betracht gezogen werden.

THERAPIE MIT IMMUNGLOBULINEN (IVIG)

Die intravenöse Gabe von Immunglobulinen ist therapeutischer Standard bei vielen akuten und chronischen neurologischen oder internistischen Krankheiten bei Erwachsenen und Kindern. So werden Immunglobuline als First-Line-Therapie z. B. beim GBS, beim variablen Immundefektsyndrom (CVID, common variable immunodeficiency) oder beim Kawasaki-Syndrom eingesetzt. Bekannte Nebenwirkungen der Immunglobulintherapie sind Hypersensitivitätsreaktionen, thromboembolische Ereignisse, Hämolyse sowie das Auftreten von aseptischen Meningitiden.

Im Herbst 2015 wurde von der EMA eine relative Häufung von Verdachtsfällen eines PRES im Zusammenhang mit der Therapie von Immunglobulinen registriert.

Hierzu wurden die Meldungen an die europäische Datenbank für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (EudraVigilance-Datenbank) ausgewertet.

Es fand sich ein geringgradig erhöhtes Proportional Reporting Ratio (PRR) von 1,53. Das PRR beschreibt hierbei das Verhältnis der PRES-Melderate bei Immunglobulinen im Verhältnis zur UAW-Gesamtmelderate.

PHARMAKOVIGILANZDATEN

Aufgrund des erhöhten Proportional Reporting Ratio wurde das PEI als zuständiger Rapporteur von der EMA um eine Signalbewertung gebeten.

Zur Datengewinnung wurde eine Recherche in der EudraVigilance-Datenbank durchgeführt. Zudem wurden alle Hersteller von der EMA aufgefordert, einen Bericht mit Auswertung der herstellereigenen Datenbanken anzufertigen. Acht der insgesamt 40 ermittelten Fälle waren Duplikate oder erfüllten nicht die klinischen Kriterien eines PRES. Fünfzehn der danach übrig gebliebenen 32 Fälle befanden sich in

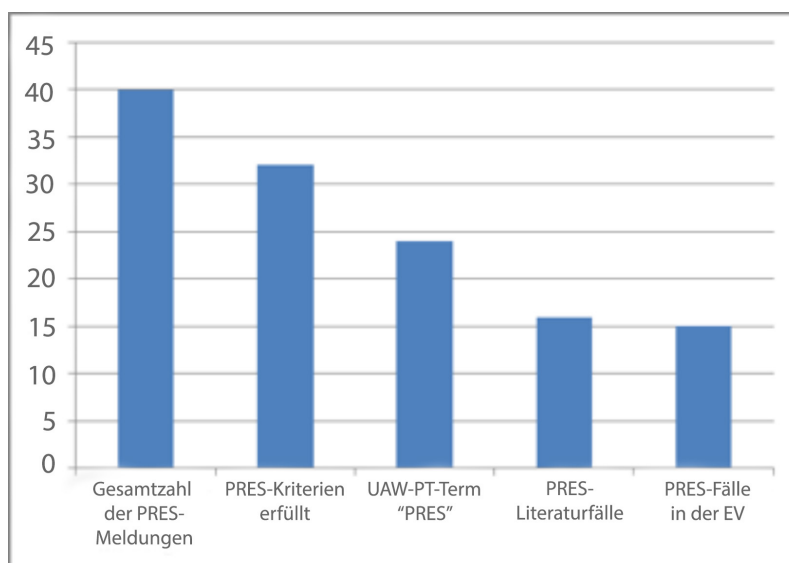


Abbildung 2:
Überblick der PRES-Fälle aus
der Signalanalyse

EV = EudraVigilance-Datenbank
 PT = MedDRA Preferred Terms

der EudraVigilance-Datenbank. Hiervon wurden 25 Meldungen auf EMA-Nachfrage von den pharmazeutischen Unternehmen gemeldet, hierbei handelte es sich teilweise um Fälle aus der Literatur. Bei 24 der 32 Fälle lag bereits initial eine Kodierung der Nebenwirkung „PRES“ gemäß MedDRA Preferred Terms vor. Insgesamt 32 Fälle entsprachen somit den diagnostischen Kriterien eines PRES und wurden in die folgende Analyse eingeschlossen.

KOFAKTOREN: GRUNDERKRANKUNG ODER BEGLEITMEDIKAMENTE

Bei 18 der 32 analysierten Fälle wurde ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) oder eine seiner Varianten als Grunderkrankung gemeldet. Gemäß der Therapierichtlinien der Fachgesellschaft für Neurologie wird bei diesen Erkrankungen die Immunglobulintherapie als First-Line-Therapie empfohlen.

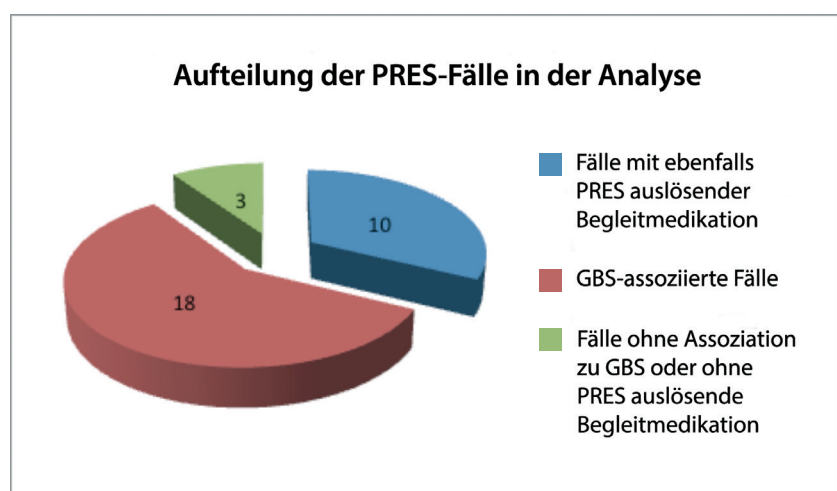
In der Literatur wird das Auftreten eines PRES als mögliche Komplikation von Autoimmunerkrankungen wie z. B. GBS beschrieben.^{6,7} Da über die Hälfte aller im Zusammenhang mit einer Immunglobulintherapie beschriebenen PRES-Fälle bei GBS-Patienten auftraten, ist eine eindeutige Unterscheidung zwischen einer erkrankungs- und einer arzneimittelbedingten Komplikation nicht möglich.

Die Bewertung der Kausalität bei den GBS-assoziierten PRES-Fällen wurde weiterhin durch die Überlappung der PRES-Symptome mit neuropathophysiologischen Veränderungen bei GBS erschwert. So können beispielsweise hypertoniebedingte MRT-Veränderungen der okzipitalen Hirnregionen bei einem GBS auftreten, die sich in ähnlicher Form wie ein PRES darstellen.^{8,9}

Als zweiter Kofaktor ist die Begleitmedikation der Patienten mit Autoimmunerkrankungen zu berücksichtigen. Zehn der 18 GBS-Patienten erhielten zusätzlich zu der Immunglobulintherapie auch immunmodulierende Medikamente (Methylprednisolon, Rituximab, Tacrolimus), für die PRES als mögliche Nebenwirkung beschrieben ist.

Aufgrund der beiden Kofaktoren ist eine eindeutige Zuordnung des PRES als IVIG-assoziiert auf Basis der gemeldeten Daten nicht möglich. Diese Fälle wurden daher vom PEI als nicht bewertbar eingestuft.

Abbildung 3:
Aufteilung der PRES-Fälle
unter Immunglobulintherapie
in der Analyse nach
möglichen Kofaktoren



VERLAUF DES PRES

Bei zwölf der 32 gemeldeten PRES-Fälle kam es zu einer Restitutio ad integrum, bei acht Patienten wurde über ein „recovering“ der Patienten berichtet, ohne dass diese Erholung genauer definiert wurde. Insgesamt wurde ein Todesfall gemeldet, der allerdings nicht auf PRES zurückgeführt, sondern im Zusammenhang mit der schweren Grunderkrankung der Patientin gesehen wurde, die an einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis erkrankt war.

Der relativ gutartige Verlauf bei 20 von 32 PRES-Patienten wird durch die wissenschaftliche Literatur bestätigt.^{1,3,11}

AUSWERTUNG DER PRODUKTSPEZIFISCHEN HÄUFIGKEIT EINES IVIG-ASSOZIIERTEN PRES

Die Zuordnung der einzelnen gemeldeten PRES-Fälle zu den jeweiligen IVIG-Produkten ergab keinen Hinweis auf eine Häufung bei einem speziellen Produkt (siehe Abbildung 4). Sollte tatsächlich ein kausaler Zusammenhang zwischen PRES und IVIG bestehen, so müsste PRES als eine Komplikation der gesamten Produktklasse (Klasseneffekt) angesehen werden.

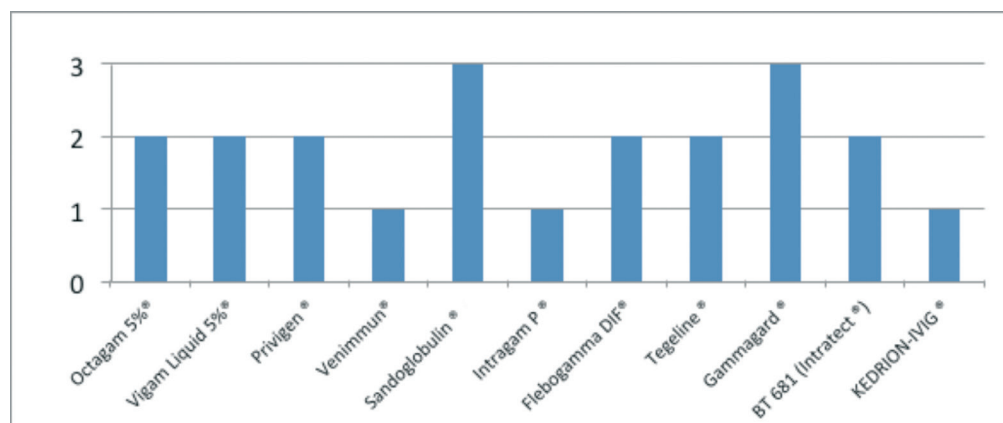


Abbildung 4:
IVIG-Produkte und PRES-Fälle: Meldezeitraum ab Erstzulassung bis Dezember 2015

Geschlechtsspezifische Verteilung

Insgesamt wurde ein PRES bei 17 weiblichen und 15 männlichen Patienten nach IVIG gemeldet. Aufgrund der vorliegenden Daten kann daher keine geschlechtsspezifische Ursache angenommen werden.

Reporting Rate – Melderate

Die Melderate von PRES bezogen auf 1.000 kg der verkauften Produktmenge beträgt auf der Basis der erhobenen Daten $\leq 0,05$ bis $\leq 0,095$, das entspricht einem Verhältnis von ≤ 5 – $\leq 9,5$ per 100.000 kg IVIG. Daraus ergibt sich eine Zahl von maximal zehn PRES-Fällen auf 1,5 bis 3,3 Millionen Applikationen (30 g bzw. 70 g pro Gabe bei einem 70 kg schweren Patienten).

PRES kann damit als eine sehr selten auftretende Nebenwirkung unter Immunglobulintherapie beschrieben werden.

FAZIT

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) kommt in seiner Analyse der posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES)-Fälle nach intravenöser Immunglobulin (IVIG)-Behandlung zu folgendem Ergebnis:

- Das Auftreten von PRES nach IVIG-Behandlung ist ein sehr seltenes Ereignis.
- Es gibt keine produktspezifischen Häufungen.
- Es gibt keine geschlechtsspezifische Häufung.
- Eine eindeutige Kausalität zwischen PRES und der IVIG-Gabe konnte nicht festgestellt werden.
- Eine eindeutige risikominimierende Maßnahme konnte nicht definiert werden.

Um weitere Informationen über dieses seltene Ereignis zu gewinnen, wurden die Hersteller von der Europäischen Arzneimittelagentur aufgefordert, im Rahmen ihrer periodischen Sicherheitsberichte (PSUR, periodic safety update reports) regelmäßige Sicherheitsanalysen bezogen auf die Anzahl der neuen PRES-Fälle durchzuführen und dem PEI vorzulegen.

REFERENZEN

1. Fugate JE et al.: Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol.* 2015;14(9):914-925
2. Feske SK: Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review; *Semin Neurol.* 2011;31(2):202-215
3. Legriel S et al.: Understanding Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. In: Vincent JL (ed.): *Annual update in Intensive care and Emergency Medicine.* Springer International Publishing AG, Cham 2011
4. Edvinsson L et al.: Autonomic nerves, mast cells, and amine receptors in human brain vessels. A histochemical and pharmacological study. *Brain Res.* 1976;115(3):377-393
5. Beausang-Linder M et al.: Cerebral circulation in acute arterial hypertension – protective effects of sympathetic nervous activity. *Acta Physiol Scand.* 1981;111(2):193-119
6. Byrne NP et al.: Neuropathologic findings in a Guillain-Barré patient with strokes after IVIg therapy. *Neurology.* 2002;59(3):458-461
7. Rigamonti A et al.: Posterior reversible encephalopathy syndrome as the initial manifestation of Guillain-Barre syndrome: case report and review of the literature; *J Peri Nerv System.* 2012;17:356-360
8. Lo YL et al.: Sulcal abnormalities on brain magnetic resonance imaging in the Guillain-Barré syndrome; *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(1):92-93
9. Elahi A et al.: Posterior reversible encephalopathy syndrome as the initial manifestation of Guillain-Barré Syndrome; *Neurocrit Care.* 2004;1(4):465-468
10. Seiffge D et al.: Was ist PRES? *Schweiz Med Forum.* 2012;12(25):500-504
11. Pedraza R et al.: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Review. *Crit Care & Shock.* 2009;12:135-143