Allergologie und Immunologie

Der Froschkönig oder der eiserne Heinrich – eine Parabel

Prof. Dr. med. Andreas J. Bircher
Allergologie, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Basel

«Heinrich, der Wagen bricht.»
«Nein, Herr, der Wagen nicht,
es ist ein Band von meinem Herzen,
das da lag in grossen Schmerzen,
als Ihr in dem Brunnen sasst,
als Ihr eine Fretsche (Frosch) wast (wart).»

(Aus «Der Froschkönig oder der eiserne Heinrich», Märchen der Gebrüder Grimm, Ausgabe von 1857 [1])

Prolog

Die Interpretation dieses zweiteiligen Märchens ist vielfältig und reicht von der sexuellen Initiation über psychologische hin zu psychoanalytischen Ansätzen [2]. Hier dient es zur Illustration von akuten Überempfindlichkeitsreaktionen bei der intravenösen Eisensubstitution.

Die anämische Prinzessin verliert ihre goldene Kugel, welche die «magic bullet», das heisst die intravenöse Eisentherapie, repräsentiert. Als sie die Kugel zurückerhält, ist dabei sozusagen eine Kröte zu schlucken – beziehungsweise eine Überempfindlichkeitsreaktion zu konstatieren –, ein Problem, das zwar nicht durch den eleganteren verweigerten Kuss, aber einen gezielten Wurf aus der Welt geschafft wird. Die Symptome des Eisenmangels sind durch die drei eisernen Bänder um das Herz des treuen Dieners, des eisernen Heinrichs, symbolisiert: «*Der treue Heinrich hatte sich so betrübt, als sein Herr war in einen Frosch verwandelt worden, dass er drei eiserne Bande hatte um sein Herz legen lassen, damit es ihm nicht vor Weh und Traurigkeit zerspränge.*» [1].

Ein differenziertes Vorgehen kann somit zur erfolgreichen Therapie führen, was symbolisch durch das Zerbrechen der drei eisernen Bänder repräsentiert wird. Direkte Würfe an die Wand wie früher im Märchen sind allerdings nicht mehr zeitgemäss, weshalb ein differenzierteres Herangehen notwendig ist.

Andreas J. Bircher

Intravenöse Eisentherapie

Die Eisenmangelanämie ist ein weit verbreitetes Problem, als Therapie der ersten Wahl gilt die orale Eisentherapie. Die perorale Substitution kann von ausgeprägten gastrointestinalen Nebenwirkungen begleitet sein und die Resorption ist oft nicht ausreichend. Deshalb gehört die intravenöse Eisentherapie heute zum medizinischen Armamentarium und wird bei schweren Eisenmangelzuständen, zum Beispiel bei der chronischen Niereninsuffizienz, routinemässig eingesetzt. Dadurch wurde in den letzten Jahren auch vermehrt über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese sind relativ selten (etwa 0,5% leichte Reaktionen, Anaphylaxie bei 24 bis 68/100 000) [3] – in Einzelfällen wurde allerdings ein letaler Ausgang beschrieben [4]. Uns selbst ist ein letaler Ausgang der ersten Eiseninfusion bei einer Risikopatientin bekannt.

Aufgrund solcher schwerer unerwünschter Wirkungen hat die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) im Jahre 2013 verfügt, dass Patienten, die eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion erlitten haben, keine intravenösen Eisenpräparate mehr erhalten sollen [5].

Da intravenös verabreichtes, sogenanntes labiles freies Eisen toxische Reaktionen wie Flushing, Kopfschmerzen, thorakale Oppression, Nausea und Diarrhoe, Arthralgien sowie lumbale Schmerzen und selten Fieber

auslösen kann, wurden Eisenpräparate eingeführt, die zur besseren Verträglichkeit in eine Kohlehydrathülle eingearbeitet sind. Die früher meist verwendeten hoch- und niedermolekularen Eisendextrane haben allerdings über einen immunologischen Mechanismus aufgrund präexistierender IgG-Antikörper zu schweren, teils letalen Immunkomplex-Anaphylaxien geführt und werden heute selten verwendet [6]. Heute werden Sucrose (Saccharose), Gluconate, Isomaltosid und andere Karbohydrate als Hüllen verwendet. In der Schweiz sind aktuell zwei intravenöse Produkte, Eisensucrose (Venofer®) und Eisencarboxymaltose (Ferinject®), auf dem Markt.

Auch diese neueren Präparate lösen, wenn auch deutlich seltener, Hypersensitivitätsreaktionen aus, welche die klinischen Charakteristika einer Anaphylaxie aufweisen können. Die Symptome umfassen an der Haut Pruritus, ausgedehntes Flushing, Urtikaria und Angioödeme, am Respirationstrakt Dyspnoe und Bronchospasmus sowie Hyper- oder Hypotension bis zum Kreislaufschock.

Allergologische Diagnostik

Der Mechanismus ist bei den moderneren Eisenpräparaten im Gegensatz zu den dextranhaltigen Präparaten nicht geklärt, ein IgE- oder IgG-vermittelter Mechanismus konnte bisher nicht dokumentiert werden, postuliert wurde eine direkte Aktivierung der Komplementkaskade und Bildung der Anaphylatoxine C3a und C5a [7]. Somit entziehen sich diese Reaktionen der allergologischen Diagnostik mit Hautprick- und Intradermaltests, dem Nachweis spezifischer IgG- oder IgE-Antikörper oder dem Basophilenaktivierungstest [8]. Von Hauttests wird zudem wegen der oft persistierenden Pigmentablagerung und der hohen Kosten abgeraten [7].

Wir konnten in einer kürzlich zusammengestellten Übersicht das Management von 31 Patienten (30 F, 1 M; Alter 17–77 Jahre, Mittelwert 37) mit Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautsymptomen wie Urtikaria und Angioödemen in 68% (Schweregrad I und II), respiratorischen oder Kreislaufsymptomen in 32% (Grad III und IV) zusammenstellen. Bei 10 Patienten wurden vorgängig Haut- und Basophilenaktivierungstests mit durchwegs negativem Resultat durchgeführt. Bei 15 Patienten bestand eine absolute Indikation zur intravenösen Eisensubstitution, weswegen 18 kontrollierte Reexpositionen durchgeführt wurden. Diese erfolgten unter intensiver Überwachung mit einer langsamen Infusionsdauer von über drei Stunden. 12 Patienten tolerierten die Prozedur problemlos, bei 3 Patienten trat eine Urtikaria respektive einmal zusätzlich eine Dyspnoe auf. Eine spätere Reexposition bei 2 Patienten mit Urtikaria konnte erfolgreich durchgeführt werden. Bei 11 Patienten wurde dasselbe Eisenpräparat verwendet, bei 4 Patienten das andere auf dem Schweizer Markt erhältliche Präparat [8]. Eine Prämedikation wurde nicht verabreicht, da keine Evidenz besteht, dass schwere Reaktionen vermieden werden können [7]. Dies zeigt an einer kleinen Fallserie, dass bei dringender Indikation weiterhin eine intravenöse Eisentherapie – allerdings mit erheblichem Aufwand und unter entsprechenden Sicherheitsvorkehrungen – durchgeführt werden kann.

Schlussfolgerungen

- Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp auf intravenöse Eisenpräparate sind heute insgesamt selten.
- Isolierte Urtikaria bis zu anaphylaktischen Schockreaktionen können auftreten, sehr selten wurde ein letaler Ausgang beschrieben.
- Der Pathomechanismus ist nicht geklärt, somit ist die allergologische Diagnostik basierend auf Haut- und In-vitro-Tests nicht zielführend.
- Bei entsprechender Indikation kann eine Reexposition mit verlängerter Infusionsdauer, allenfalls mit einem Alternativpräparat durchgeführt werden.
- Diese Reexposition sollte von darin erfahrenen Spezialisten unter entsprechender Überwachung durchgeführt werden.

Epilog

Somit endet das Märchen für alle Beteiligten doch noch in Minne. Die anämische Patientin erhält ihre verlorene goldene Kugel – die intravenöse Eisentherapie – zurück. Die zwar dabei erlittene Überempfindlichkeitsreaktion, also die «adverse reaction» gegen den Überbringer, kann, wenn auch mit vermehrtem Aufwand, überwunden werden – ein simpler Wurf an die Wand oder ein erzwungener Kuss reichen allerdings nicht aus. Mit der kontrollierten Reexposition werden die einengenden Symptome der Anämie, die Eisenbande um das Herz des treuen Dieners Heinrich, gesprengt und die Prinzessin kann ihren Prinzen heiraten. Und wenn sie nicht gestorben sind, so sind sie zumindest nicht mehr anämisch.

Disclosure statement
Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Bildnachweis
Schmuckbild: © Kubangirl | Dreamstime.com

Literatur
Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Andreas J. Bircher
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
andreas.bircher[at]usb.ch

Literatur

1 http://www.pitt.edu/~dash/froschkoenig.html
2 https://de.wikipedia.org/wiki/Der_Froschkönig_oder_der_eiserne_Heinrich
3 Wang C, Graham DJ, Kane RC, Xie D, Wernecke M, Levenson M, et al. Comparative risk of anaphylactic reactions associated with intravenous iron products. J Am Med Assoc. 2015;314:2062–8.
4 Bailie G, Clark J, Lane C, Lane P. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:1443–9.
5 EMA-CHMP. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. EMA Report. 2013;EMA/579491/2013:2–3.
6 Macdougall IC. Evolution of IV iron compounds over the last century. J Ren Care. 2009;35:8–13.
7 Bircher AJ, Auerbach M. Hypersensitivity from Intravenous Iron Products. Immunol Allergy Clin N Am. 2014;34:707–23.
8 Morales Mateluna CA, Scherer Hofmeier K, Bircher AJ. Approach to hypersensitivity reactions from intravenous iron preparations. Eur J Allergy. 2016 (accepted).