



# Macht Eisenmangel infektanfälliger?

## Frage

Ist ein/e Patient/in mit Eisenmangel infektanfälliger als Menschen ohne Eisenmangel?

## Antwort

Es gibt keinerlei Evidenz, dass Patienten mit Eisenmangel oder Eisenmangelanämie infektanfälliger als der Durchschnitt sind.

## Hintergrund

Es gibt drei Stadien des Eisenmangels:

1. Speichereisenmangel (= prälatenter Eisenmangel), bei dem lediglich das Ferritin im Blut und der Eisengehalt des Knochenmarks erniedrigt sind, ohne weitere Befunde oder Symptome;
2. Funktioneller Eisenmangel (= latenter Eisenmangel) mit zusätzlich erniedrigter Transferrinsättigung und erniedrigtem Eisengehalt im Blut, einer eisenfiziären Erythropoese mit >10% hypochromen Erythrozyten in der Durchflusszytometrie, aber noch normalen Werten von Serumhämoglobin, Erythrozytenzahl und Hämatokrit;
3. Manifeste Eisenmangel (= Eisenmangelanämie) mit zusätzlich erniedrigten Serumhämoglobin- und Hämatokritwerten sowie mikrozytären, hypochromen Erythrozyten, niedriger Erythrozytenzahl, Anisozytose und Poikilozytose, manchmal auch mit reaktiver, durch Zytostimulation bedingter Thrombozytose.

Im Stadium 3 des manifesten Eisenmangels treten neben den Symptomen der Eisenmangelanämie (je nach Ausprägung: Blässe, Müdigkeit, Tachykardie, Belastungsdyspnoe, und evtl. systolisches Geräusch über dem Herzen) nicht selten auch Symptome an Haut und Schleimhäuten auf, die – zumindest bisher, Evidenzgrad dafür wurde hier nicht gesucht – dem Eisenmangel zugeschrieben werden: trockene Haut oder Pruritus, Rillen in den Nägeln, Hohlknägel, Nagelbrüchigkeit, Haarausfall, Aphthen der Mundschleimhaut, Atrophie der Zungenschleimhaut mit Zungenbrennen, Atrophie der Oropharynx- und Ösophagusschleimhaut mit schmerzhafter Dysphagie, Mundwinkelrhagaden. Beschrieben werden sogar unspezi-

fische psychische und neurologische Störungen (Reizbarkeit, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, „restless legs“ oder Pica-Syndrom = Pikazismus = abnorme Essgelüste, z.B. auf Kalk oder Erde), deren ursächlicher Zusammenhang mit dem Eisenmangel aber wohl schwer nachweisbar sein wird.

Das Eisen spielt für das Immunsystem, wie für alle anderen Organsysteme, eine bedeutende Rolle bei zahlreichen zellbiologischen Prozessen. Es beteiligt sich intrazellulär als wichtiger Ko-Faktor an Elektronentransfer und Redox-Reaktionen in Wechselwirkung mit Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff. Freies Eisen kann aber in höherer Konzentration auch zytotoxisch wirken, indem es die Bildung oxidierender freier Radikale katalysiert, welche intrazellulär die Proteine, Fette und Aminosäuren schädigen können. Es ist bekannt, dass sich sowohl Eisenmangel als auch Eisenüberschuss für verschiedene Arten von Zellen, Geweben und Organen negativ auswirken können, wobei aber die Zuordnung funktioneller biologischer Störungen zu eisenabhängigen biochemischen Reaktionen immer noch schwierig ist. Auch werden fortlaufend neue Mechanismen zur Kontrolle des intra- und extrazellulären Eisenspiegels entdeckt [1, 2], trotzdem besteht bei den Störungen des Eisenstoffwechsels und deren Auswirkungen auf das Immunsystem wie auf andere biologische Systeme noch hoher Aufklärungsbedarf.

## Suchbegriffe / Suchfrage (PICO = Population, Intervention, Comparison, Outcome)

Haben Patienten jeglichen Alters und Geschlechts (P) mit Eisenmangel (I) im Vergleich zu Menschen ohne Eisenmangel (C) häufiger und/oder schwerer verlaufende Infektionen jeglicher Art (O)?

## Suchstrategie

Es wurden zunächst folgende internationale Leitliniensammlungen durchsucht: SNLG (Sistema Nazionale Linee Guida, ISS Italien), AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften), NVL (Nationale Versorgungsleitlinien), DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin), SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, London), NZGG (New Zealand Guidelines Group), NHMRC (National Health and Medical Research Council Australia), NCG (National Guideline Clearinghouse; Rockville, USA), USTFPS (United States Task Force Preventive Services), CMA Infobase (Canadian Medical Association), Finnische EBM-Guidelines (The Finnish Medical Society Duodecim). Diese Suche brachte keinerlei Ergebnisse zur eigentlichen Fragestellung.

Es wurden dann mit den Suchbegriffen „iron deficiency AND immune function“ sowie „impaired immune function AND iron“ die sekundären Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Clinical Evidence, TRIP Database (Turning Research Into Practice, Laval University Quebec) sowie CDR Database (Center Review Dissemination, University York, Institute for Health Research NHS) nach Hinweisen durchsucht. Dabei wurde lediglich im CDR Database ein Review [4] über mögliche schädliche Auswirkungen von Eisenzusatz in Babynahrung gefunden.

Es musste daher über Pubmed in Medline nach Primärliteratur gesucht werden. Mit der Sucheinstellung „iron“ (MeSH Terms) AND „deficiency“ (Subheading) AND „immune“ (All Fields) AND „physiology“ (Subheading) OR „physiology“ (All Fields) OR „function“ (All fields) und ohne Zeitbegrenzung konnten 105 Originalartikel, davon 35 Reviews, gefunden werden. Von diesen wurden alle Reviews berücksichtigt, die übrigen Originalartikel nur bei Hinweisen in den Reviews.

## Ergebnisse

- Von allen durchgesehenen Leitlinien enthielt nur eine einzige [3] den Hinweis, dass Eisenmangel auch eine „ge-

störte Immunfunktion“ verursachen könne, ohne jedoch darauf näher einzugehen oder Quellen für diese Aussage zu nennen.

- Ein einziges systematisches Review [4] untersuchte 2002 den „Einfluss von Eisensupplementierung auf die Infektanfälligkeit von Kindern“, um zum sonderbar anmutenden Schluss zu gelangen, dass „die Verabreichung von Eisen im Kleinkindesalter die allgemeine Infektanfälligkeit nicht erhöht“. Diese Aussage ist so zu verstehen, dass in jener Zeit die Eisenverabreichung bei Eisenmangelanämie – entgegen unserer Fragestellung – im Verdacht stand, neben Malaria auch andere Infektionskrankheiten zu begünstigen. Auf einen eventuellen günstigen Effekt der Eisenverabreichung auf die Infektanfälligkeit gingen die Autoren dabei nicht ein.
- Ursprünglich und bis in den 80er Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts meinte man allgemein, ein Eisenmangel würde die Immunabwehr schwächen und die Anfälligkeit auf Infektionen jeglicher Art erhöhen [5]. Es wurde in vitro und in vivo nachgewiesen – und diese Aussagen stimmen bis heute –, dass der Eisenmangel tatsächlich die unspezifische Phagozytose-Abwehr [6], die zelluläre T-Zellen-Immunabwehr [7] und die humorale B-Zellen-Immunabwehr [8] in Bezug auf bestimmte Parameter „schwächen“ kann. An klinischen Endpunkten von Organismen – also auch Menschen – wurde dies aber nicht untersucht.
- Im Gegensatz dazu wies man aber auch damals bereits nach, dass ein Eisenmangel für bestimmte antimikrobielle Immunmechanismen förderlich sein kann, bzw. eine Eisenersatztherapie diese Abwehrmechanismen abschwächen kann [9, 10]. So konnte man mehrfach nachweisen, dass eben nicht ein Eisenmangel, sondern paradoxerweise eine Eisenersatztherapie (also die Behebung des Eisenmangels) die Infektanfälligkeit für Malaria ganz bedeutend, für Tuberkulose und andere Infektionskrankheiten in geringem Maße erhöhen kann, während der Eisenmangel gegen diese Infektionen protektiv wirkt [11, 12, 13, 14, 15]. In Bezug auf die Malaria war dies auch nicht verwunderlich, da doch schon seit langem bekannt war, dass Personen mit einer Anämie deutlich

seltener Malaria bekommen bzw. davon geschädigt werden, und die Thalassemie die Widerstandsfähigkeit gegen Malaria und damit die Überlebenschance in den Malariaregionen erhöht.

- Man weiß, dass das Eisen nicht nur für den Stoffwechsel des Wirts, sondern genauso für den Stoffwechsel der pathogenen Keime wie auch maligner Zellen unentbehrlich ist [16], und dass folglich ein Eisenmangel das Wachstum und die Virulenz pathogener Keime drastisch reduzieren kann [17], während zugeführtes Eisen das Wachstum von pathogenen Keimen genau wie jenes maligner Zellen als wichtiger Nährstoff regelrecht stimuliert [18]. Man glaubt mittlerweile, dass die Eisendeprivation der pathogenen Keime und der malignen Zellen ein wichtiger Mechanismus der unspezifischen Abwehr ist [17, 18].
- Man fand kürzlich bei den normozytären, normochromen Anämien, die durch chronische Infektionen, andere chronisch entzündliche Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Lupus erythematoses, oder maligne Erkrankungen verursacht sind (also bei den sog. Infektanämien, Tumoranämien, „anaemia of chronic disease“), erhöhte Werte des eines Botenstoffes namens Hepsidin. Erhöhte Hepsidin-Werte gehen mit niedrigen Eisenspiegeln einher, welche auf Eisensubstitution typischerweise refraktär sind. Der Eisenmangel könnte dabei den Sinn haben, pathogenen Keimen oder malignen Zellen den wichtigen Nährstoff Eisen zu entziehen [1, 17, 18, 19].
- Dieser Botenstoff Hepsidin scheint aber dennoch wiederum einen Teufelskreis zu begünstigen, der chronische Entzündungen unterhält: Die pharmakologische Blockade des Hepsidins konnte in einer experimentellen Studie bei Mausmodellen sowohl infektiöse wie nichtinfektiöse chronische Kolitis bedeutend bessern [20].

## Kommentar

Die frühere Meinung, ein Eisenmangel bewirke eine Schwächung der Immunfunktion und erhöhe die allgemeine Infektanfälligkeit, wurde um die Jahrtausendwende gründlich erschüttert, als

man feststellte, dass eine Eisenmangelanämie ähnlich wie die genetischen Hämoglobinopathien ein regelrechter Schutzfaktor gegen Malariainfektion darstellt, und sogar die Eisensupplementierung der Babynahrung in Malaria-

gebieten aus diesem Grund neu überdacht werden musste. Als man dann feststellte, dass Eisenmangel anscheinend auch gegen Tuberkulose und andere Infektionen protektiv wirken kann, war die Verunsicherung groß.

April 2011

Simon Kostner

Südtiroler Akademie für

Allgemeinmedizin SAKAM, Bozen

## Quellen

1. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 2008; 112: 219–230
2. Andrews NC, Schmidt PJ. Iron homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2007; 69: 69–85
3. Guidelines and Protocols Advisory Committee. Iron Deficiency – Investigation and Management. Effective Date: June 15, 2010. Victoria BC (Canada). [http://www.bcguidelines.ca/pdf/iron\\_deficiency.pdf](http://www.bcguidelines.ca/pdf/iron_deficiency.pdf) (abgerufen 24.04.2011)
4. Gera T, Sachdev H P. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. *BMJ* 2002; 325: 1142–1144
5. Strauss RG. Iron deficiency, infections, and immune function: a reassessment. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 660–6
6. Collins HL, Kaufmann SH, Schaible UE. Iron chelation via deferoxamine exacerbates experimental salmonellosis via inhibition of the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent respiratory burst. *J Immunol* 2002; 168: 3458–3463
7. Ned RM, Swat W, Andrews NC. Transferrin receptor 1 is differentially required in lymphocyte development. *Blood* 2003; 102: 3711–3718
8. Kemp JD, Thorson JA, Gomez F et al. Inhibition of lymphocyte activation with anti-transferrin receptor Mabs: a comparison of three reagents and further studies of their range of effects and mechanism of action. *Cell Immunol* 1989; 122: 218–230
9. Dlaska M, Weiss G. Central role of transcription factor NF-IL6 for cytokine and iron-mediated regulation of murine inducible nitric oxide synthase expression. *J Immunol* 1999; 162: 6171–6177
10. Jason J, Archinald LK, Nwanyanwu OC. The effects of iron deficiency on lymphocyte cytokine production and activation: preservation of hepatic iron but not at all cost. *Clin Exp Immunol* 2001; 126: 466–473
11. Murray MJ, Murray AB, Murray MB et al. The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections. *Br Med J* 1978; 2: 1113–1115
12. Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr.* 2001; 131(2S-2): 616S–633S; discussion 633S–635S
13. Nyakeriga AM, Troye-Blomberg M, Dorfman JR et al. Iron deficiency and malaria among children living on the coast of Kenya. *Infect Dis* 2004; 190: 439–47. Epub 2004 Jul 2.
14. Sazawal S, Black RE, Ramsan M et al. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 133–143
15. Senga EL, Harper G, Koshy G, Kazembe PN, Brabin BJ. Reduced risk for placental malaria in iron deficient women. *Malar J* 2011; 10: 47
16. Schaible UE, Kaufmann SH (2004) Iron and microbial infection. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 946–953
17. Cherayil BJ. Iron and immunity: immunological consequences of iron deficiency and overload. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2010; 58: 407–15. Epub 2010 Sep 28. Review.
18. Weiss G, Gordeuk VR. Benefits and risks of iron therapy for chronic anaemias. *Eur J Clin Invest* 2005; 35 Suppl 3: 36–45
19. Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin Hematol* 2009; 46: 387–393
20. Wang L, Harrington L, Trebicka E et al. Selective modulation of TLR4-activated inflammatory responses by altered iron homeostasis in mice. *J Clin Invest* 2009; 119: 3322–3328