



Die Rolle des Eisens bei Infektionen

Immunologie -- Autor: P. Nielsen

Die COVID-19-Pandemie hat die Diskussion um Infektiosität und Immunabwehr neu befeuert. Viele Studien haben sich damit beschäftigt, wie wichtig Eisen für die Infektabwehr ist. Eine grundlegende Abwehrstrategie des angeborenen Immunsystems ist, den Zugang zu Eisen aus dem Blut oder aus bestimmten Zellen für pathogene Keime stark zu begrenzen. Gleichzeitig brauchen aber die Zellen des Immunsystems selbst genügend Eisen für ihre Ausreifung und Funktion, sodass bei jeder Infektion ein Gleichgewicht zwischen Begrenzung und Angebot von Eisen wichtig ist.



Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Peter Nielsen
Ehemaliger Leiter
Eisenstoffwechsel-
ambulanz
UKE, Hamburg

Die Fähigkeit von Eisen, in biologischen Systemen reversibel Elektronen abgeben zu können, macht es zu einem wichtigen Ko-Faktor bei Oxidations-Reduktions-Reaktionen und bildet die Grundlage für viele Stoffwechselfunktionen von fast allen Organismen. Eisenmangel mit oder ohne Anämie ist mit einer teilweisen Atrophie verschiedener lymphoider Organe und Veränderungen vieler molekularer und zellulärer Immunfunktionen verbunden [1]. Als Haupteffekte eines Eisenmangels gelten die Verminderung der T-Lymphozyten-abhängigen zellulären Immunität und die intrazelluläre mikrobielle Abtötung durch polymorphkernige Leukozyten (**Abb. 1**) [2].

Eisen und bakterielle Infektionen

Bakterien brauchen für eine schnelle Reproduktion Zugang zu den Eisenreserven des Wirts, sei es aus

Transferrin im Blut, aus Hämoglobin in Erythrozyten oder aus Ferritin in Makrophagen. Für den Menschen relevante Krankheitserreger haben dazu eine Vielzahl von raffinierten Mechanismen entwickelt [3].

Im Gegenzug hat die angeborene Immunabwehr ihrerseits Mittel gefunden, Bakterien den Zugang zu Eisen zu erschweren. Im Kreislauf bewirkt dies das Hormon Hepcidin, welches in der Leber gebildet wird, wenn die Eisenspeicher im Körper gefüllt sind. Hepcidin drosselt die Zufuhr von Nahrungseisen aus dem Darm und die Freisetzung von Eisen aus dem Abbau von alten Erythrozyten in Makrophagen. Bei Infektionen wird mittels freigesetzter Entzündungsmediatoren wie Interleukin-6 (IL-6) die Hepcidin-synthese stark stimuliert, was das Serumeisen absinken lässt und so extrazellulären Bakterien den Zugang zu Eisen aus dem Blut erschwert (**Abb. 1**).

Das häufigste und bekannteste Beispiel ist die Ausbildung einer Anämie bei Entzündung (früher Anämie bei chronischer Erkrankung, ACD) [4]. Die ACD gilt nach der Eisenmangelanämie als zweithäufigste Anämie weltweit und entwickelt sich oft bei stationären Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen, Krebs oder chronischen Infektionen. Dabei wirken Entzündungsmediatoren auf das Monozyten-Phagozyten-System ein und führen zu einer Eisenretention in Makrophagen, Hemmung der Epo-Synthese und der Reifung und Differenzierung von erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark. Das Serumeisen fällt ab, Ferritin als Fast-response-Protein steigt an.

Gegen intrazelluläre Pathogene, die in Wirtszellen wachsen und sich vermehren können, versuchen betroffene Zellen wie Makrophagen den Eisenexporter Ferroportin zu stimulieren, um ihre Eisenspeicher zu erniedrigen. Einige Beispiele für diese Infektionskrankheiten von globaler Bedeutung sind Tuberkulose, Lepra, Typhus, Listeriose, Legionärskrankheit, Malaria, Leishmaniose, Chagas-Krankheit und Toxoplasmose. Der Infektionsverlauf ist häufig langanhaltend und führt schließlich zu chronischen Erkrankungen [5].

Eisen und virale Infektionen

Viren, die keinen eigenen Stoffwechsel besitzen, brauchen für ihre Replikation eisenabhängige Enzymaktivitäten (z. B. RNA/DNA-Synthese) der Wirtszelle und die Zufuhr von Stoffwechselprodukten. Teilweise werden auch Eisentransportwege wie der Transferrin-Rezeptor 1 für das Eindringen in Körperzellen genutzt. Andere Viren verändern die Expression von Proteinen, die an der Eisenhomöostase beteiligt sind, wie das HFE-Protein und Heparin.

Bei HIV-1- und Hepatitis-C-Virusinfektionen ist eine Eisenüberladung mit einer schlechten Prognose verbunden und kann teilweise durch die Viren selbst verursacht werden. Das Verständnis der Wechsel-

wirkung von Eisenstoffwechsel und Pathogenen könnte zukünftig neue Methoden zur Bekämpfung dieser Krankheiten ermöglichen.

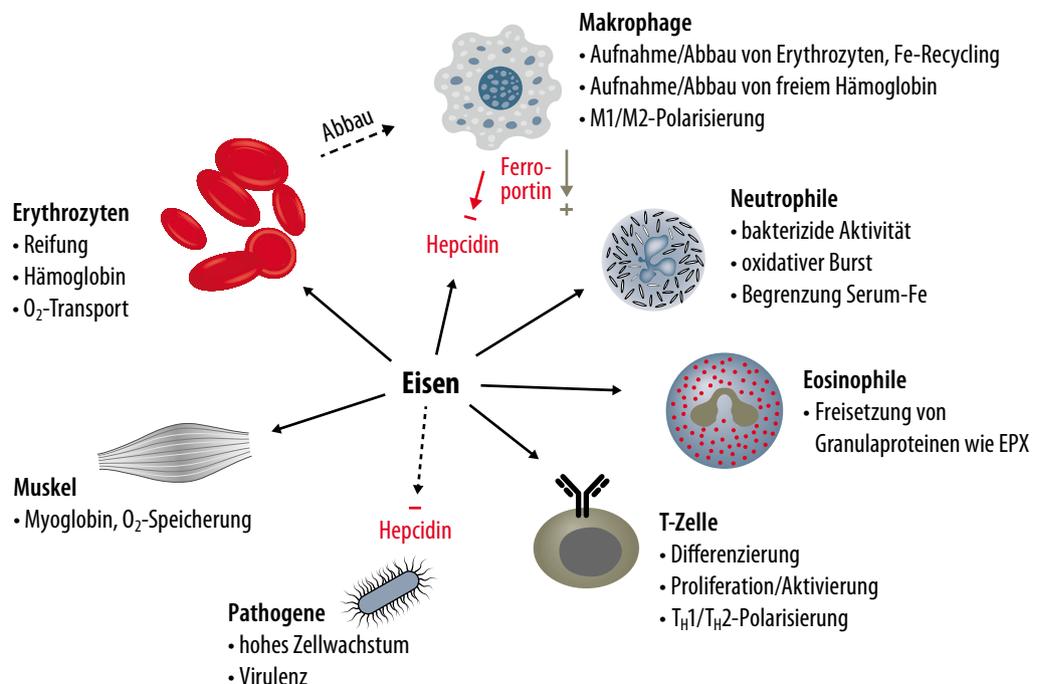
Klinische Konsequenzen

Die Mehrzahl von Studien in Entwicklungsländern zeigt, dass ein Eisenmangel bei Kindern zu einer Beeinträchtigung der angeborenen (natürlichen) Immunität und der zellvermittelten Immunität führen kann, wodurch das Infektionsrisiko erhöht wird. Die WHO versucht deshalb seit vielen Jahren, besonders Kinder und Schwangere ausreichend mit Eisen zu versorgen, um die Ausreifung und Stärkung vor allem der zellulären Immunabwehr zu stärken.

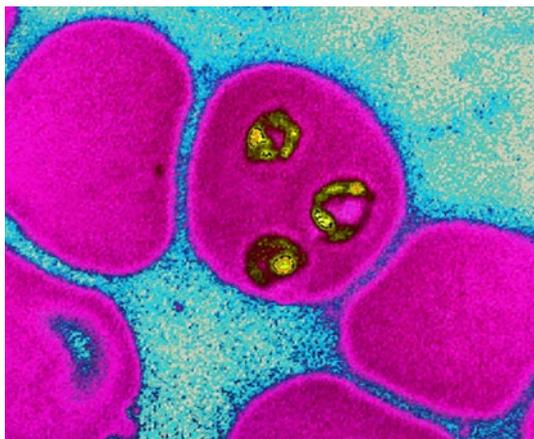
Eine aktuelle Interventionsstudie an Kindern in Kenia zeigt einen positiven Effekt auch auf die adaptive Immunität an. Hier wurde das primäre Ansprechen des Masernimpfstoffs untersucht, das in Entwicklungsländern deutlich geringer ausfällt als z. B. in Deutschland. Die Korrektur des Eisenmangels im frühen Kindesalter kann demnach die Impfreaktion verbessern [6].

Die Situation wird durch Beobachtungen verkompliziert, die zeigen, dass eine Eisensupplementation in Malariaegebieten das Risiko für eine schwer verlau-

Abb. 1 Die Rolle des Eisens bei verschiedenen zellulären Funktionen der Immunabwehr. Eine Hauptstrategie der Immunabwehr ist die Heparin-vermittelte Drosselung der Eisenzufuhr aus der Nahrung und dem Hämoglobinabbau. Mit Bakterien infizierte Makrophagen können vermehrt den Eisenexporter Ferroportin bilden, um den Pathogenen das Eisen für ihre intrazelluläre Replikation zu entziehen.



Plasmodium falciparum. Am wohlsten fühlen sie sich in durch Eisenmedikation neu gebildeten Erythrozyten.



fende Malariainfektion erhöht [7]. Offenbar infiziert der Erreger *P. falciparum* besonders effizient die durch eine Eisenmedikation neu gebildeten Erythrozyten. Deshalb wird in Malariagebieten eine Eisensupplementation nur bei ausreichender Diagnostik und Interventionsmöglichkeit an Kinder ausgegeben. Dieses Beispiel zeigt, wie wichtig es in der Praxis ist, durch eine Eisensupplementation das Immunsystem des Wirts auf dem Höhepunkt zu halten, während gleichzeitig die mikrobielle Proliferation von spezifischen Keimen verhindert werden muss.

Die HFE-assoziierte Hämochromatose ist bei uns häufig. Dabei ist die Hepsidinsynthese defekt, was zu einem ständig erhöhten Serum-Eisen-Spiegel und zu erhöhten Eisenspeichern führt. Studien zeigen Lymphozytenanomalien bei diesen Patienten, einschließlich reduzierter CD8⁺-T-Lymphozyten, was aber wohl kein allgemein erhöhtes Infektionsrisiko bewirkt und zu keiner höheren Mortalität führt. Spezielle Infektionskeime sind aber gefährlich, weshalb vor dem Verzehr von Meeresfrüchten aus warmen Gewässern gewarnt wird, die mit dem Keim *Vibrio vulgarius* belastet sein können.

Bei bestimmten Erkrankungen, z. B. bei renaler Anämie, werden regelmäßig hochdosierte Eiseninfusionen verabreicht, die transient zu hohen Eisenspiegeln in Makrophagen führen. Anfängliche Bedenken bezüglich eines erhöhten bakteriellen Infektionsrisikos, z. B. bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen, haben sich in der Praxis bisher als nicht relevant herausgestellt [8].

Eine Studie zu Eisenparametern von einer kleinen Gruppe von COVID-19-Patienten aus Italien, die in Intensivstationen behandelt werden mussten, zeigte konstant erhöhte Ferritinwerte (> 1.000 µg/l) bei ansonsten gering veränderten Werten für Serum-Fe und Transferrin-Sättigung. Eine Korrelation zwischen Eisenparametern und der Mortalität wurde in dieser kleinen Studie nicht gefunden [9].

Zusammenfassend scheint die Kontrolle über die Eisenhomöostase ein „zentrales Schlachtfeld“ im Wirt-Pathogen-Zusammenspiel zu sein, das den Verlauf einer Infektionskrankheit entweder zugunsten des Säugetierwirts oder des pathogenen Eindringlings entscheiden kann. Möglicherweise ergeben sich hier zukünftig durch den gezielten Einsatz von Hepsidinantagonisten oder Eisenchelatoren neue Behandlungsmöglichkeiten. ■

Literatur:

1. Nairz M, Haschka D, Demetz E, Weiss G. *Front Pharmacol.* 2014;5:152
2. Cronin SJF, Woolf CJ, Weiss G, Penninger JM. *Front Mol Biosci.* 2019; 6:116
3. Wang L, Cherayil BJ. *J Innate Immun.* 2009;1:455–64
4. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. *Blood.* 2019; 33:40–50
5. Schmidt SM. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2020;25:893–911
6. Stoffel NU, Uyoga MA, Mutuku FM et al. *Front Immunol.* 13 July 2020; <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01313>
7. Goheen MM, Wegmüller R, Bah A et al. *EBioMedicine.* 2016;14:123–30
8. Ganz T, Aronoff GR, Gaillard CAJM et al. *Kidney Med.* 2020;2:341–53
9. Bolondi G, Russo E, Gamberini E et al. *World Journal of Emergency Surgery.* 2020; 15:41

Title:

Role of iron in infection

Keywords:

Iron homeostasis, hepcidin, anemia of inflammation, immune respons

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Peter Nielsen
 Institut für Biochemie und Molekulare Zellbiologie (IBMZ)
 Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Eisenstoffwechsel
 Martinistr. 52
 D-20246 Hamburg
www.eiseninfo.de
 E-Mail: nielsen@uke.de

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Pathogene Bakterien und Viren brauchen den Zugang zu Eisenspeichern des Wirts und haben dafür raffinierte Mechanismen entwickelt.
2. Ein alte Abwehrstrategie der natürlichen Immunabwehr gegen extrazelluläre Bakterien ist die Stimulierung der Hepsidinsynthese, die den Zustrom von Eisen aus der Nahrung und aus dem Hämoglobinabbau stoppt und das Serum-Eisen stark absenkt.
3. Folge dieser Immunreaktion kann auf längere Zeit die Ausbildung einer „Anämie bei Entzündung“ sein (niedriges Hb und Serum-Fe, hohes Serum-Ferritin).
4. Das Dilemma der Immunabwehr ist, dass zur Ausreifung und zur optimalen Funktion der angeborenen, aber auch der adaptiven Immunantwort eine ausreichende Eisenversorgung des Körpers notwendig ist.
5. Studien in Entwicklungsländern zeigen, dass Kinder mit Eisenmangel ein erhöhtes Risiko für bakterielle Infektionen haben und weniger gut auf Impfungen ansprechen.
6. Patienten mit Eisenüberladungserkrankungen, zumal unter adäquater Behandlung, zeigen kein generell erhöhtes Infektionsrisiko, evtl. aber gegen bestimmte Keime (z. B. *Vibrio vulgarius*).