DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 58, S. 77; Ausgabe 10 / 2024

Eisenparameter im Blut und das Risiko für Infektionen, Sepsis und Tod

Eisen ist ein essentielles Spurenelement, das für die Synthese des Hämoglobins und u.a. zur Funktion von Immunzellen gebraucht wird. Jeden Tag werden ungefähr 200 Milliarden Erythrozyten produziert, die jede Sekunde mehr als 2×10^{15} Eisenatome benötigen, um eine adäquate Erythropoese aufrecht zu erhalten [1]. Zu den komplexen Veränderungen des Eisenstoffwechsels bei chronischen Entzündungen haben wir 2023 ausführlich berichtet (vgl. [2]). Eisen ist aber auch ein Wachstumsfaktor pathogener Bakterien und Pilze [3], [4]. Die Spiegel des Eisens im Serum werden oft gemessen, und anhand des Eisengehalts im Plasma und der Transferrinsättigung kann auf die Verfügbarkeit von Eisen im Blut geschlossen werden, während Ferritin im Plasma ein Maß für das Gesamteisen im Körper ist [5], [6], [7]. Bisher ist jedoch noch unklar, ob und in welchem Ausmaß die Höhe des Eisenspiegels im Plasma, die Transferrinsättigung oder die Ferritinspiegel den Verlauf von Infektionen beeinflussen. Bisherige Studien haben hierzu widersprüchliche Ergebnisse geliefert [5], [6], [7].

Patienten mit hereditärer Hämochromatose haben eine hohe Eisenablagerung in verschiedenen Organen, was zu schwerwiegenden Erkrankungen führen kann, wie Leberzirrhose, hepatozellulärem Karzinom, Diabetes mellitus, Kardiomyopathien und Arthritis [8], [9]). Die hereditäre Hämochromatose ist meist durch Mutationen in Hämochromatose-Genen (4 Typen) verursacht, zu denen C282Y und H63D zählen. Homozygote Träger sind mit ca. 1% in Nordeuropa zu finden; zusammengesetzte heterozygote (C282Y/H63D) mit einer Inzidenz von 2% [10], [11].

In einer großen dänischen, populationsbasierten Studie wurde nun untersucht, ob sehr niedrige oder sehr hohe Eisenspiegel oder hereditäre Formen der Hämochromatose das Risiko für Infektionen, Sepsis und Tod beeinflussen [12].

Methodik: In diese Studie wurden 142.188 Personen aus 3 Kohorten der dänischen Normalbevölkerung im Alter zwischen 20 und 100 Jahren eingeschlossen. Am Tag der Blutentnahme mussten die Teilnehmer einen standardisierten Fragebogen zu Gesundheitsfragen und Lebensstil ausfüllen; außerdem wurde eine klinische Untersuchung durchgeführt. Bei allen Teilnehmern wurde Eisen, Transferrinsättigung und Ferritin gemessen. Ebenfalls bei allen Teilnehmern wurde nach den Hämochromatose-Genen C282Y und H63D gesucht.

Alle Konsultationen von Notfallaufnahme-Einrichtungen ab 1977 und alle Konsultationen von niedergelassenen Ärzten ab 1994 werden in Dänemark erfasst und konnten daher den Personen aus den 3 Kohorten zugeordnet werden. Dadurch ließen sich alle Patienten mit der Hauptdiagnose Infektion identifizieren. Die Diagnosen waren validiert, unter anderem anhand positiver Blutkulturen. Auch die Todesursachen konnten zugeordnet werden und somit auch Tod in Folge von Infektionen

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

erfasst werden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 8 Jahre (0-38).

Ergebnisse: Die „Hazard Ratio“ für eine Infektion betrug 1,20 (95%-Konfidenzintervall = KI: 1,12-1,28) bzw. 1,14 (KI: 1,07-1,22) bei Personen mit Plasmaeisen-Spiegeln im Bereich ≤ 5. oder ≥ 95. Perzentile verglichen mit Personen mit normalen Plasma-Eisen-Spiegeln im Bereich der 26. bis 74. Perzentile. Die Ergebnisse bei der Transferrinsättigung waren ähnlich. Das Infektionsrisiko bei Personen mit Ferritinwerten im Bereich ≤ 5. oder ≥ 95. Perzentile war nicht erhöht. Die Hazard Ratio bei C282Y-homozygoten Trägern versus Negativen war 1,40 (KI: 1,16-1,68) hinsichtlich aller Infektionen sowie 1,69 (KI: 1,05-2,73) für Sepsis und 2,34 (KI: 1,41-3,90) für Tod durch Infektionen. Das Risiko für Infektionen war auch bei C282Y-homozygoten Trägern mit normalen Eisen-Spiegeln im Plasma, normaler Transferrinsättigung und normalem Ferritin erhöht. Dies galt auch für die Patienten mit Hämochromatose, die bis dato keine Lebererkrankung, Herzinsuffizienz oder einen Diabetes mellitus entwickelt hatten. Bei den letzteren zwei Gruppen wurde in der Routine keine genetische Untersuchung auf C282Y vorgenommen.

Diskussion: Sowohl (zu) hohe als auch (zu) niedrige Eisenspiegel im Plasma sind nach dieser retrospektiven Kohortenstudie mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert. Dies ist aufgrund pathogenetischer Vorstellungen auch plausibel. Zwar vermindern abnehmende bzw. niedrige Eisenspiegel die Proliferation von einwandernden Pathogenen, da diese Eisen für verschiedene Stoffwechselprozesse benötigen [4], [13], wird aber ein kritischer Wert des Plasmaeisens unterschritten, der nötig ist, um Proliferation und Funktion von Lymphozyten und Granulozyten aufrechtzuerhalten, erhöht dies wieder die Anfälligkeit für Infektionen [4], [14], [15], [16], [17], [18].

Die Beobachtung, dass hohe Eisenspiegel und eine hohe Transferrinsättigung ebenfalls mit einem erhöhten Infektionsrisiko, einschließlich Sepsis und Blutstrominfektionen, assoziiert ist, ist jedoch neu und bedarf einer weiteren Klärung. Sie sollte zumindest dazu führen, die Verordnung von Eisen bei Patienten mit bestehenden Infektionen oder erhöhtem Infektionsrisiko zu überdenken.

Die Studie hat außerdem gezeigt, dass Patienten mit einer hereditären Hämochromatose ein deutlich erhöhtes Risiko für Infektionen, Sepsis und Tod durch Infektionen haben, auch dann, wenn die Eisenwerte im Blut normal sind. Dieser wichtige Befund könnte dadurch erklärt werden, dass C282-homozygote Frauen deutlich weniger Hepcidin haben, ein Typ II-Akute-Phase-Protein und Schlüsselhormon des Eisenstoffwechsels, das nicht nur die intestinale Eisenresorption steuert, sondern auch antimikrobiell und antifungal wirkt [3], [19], vgl. [20]).

Fazit

Eine große retrospektive Kohortenstudie trägt dazu bei, den Zusammenhang zwischen Parametern des Eisenstoffwechsels im Plasma und dem Risiko für Infektionen weiter aufzuklären. Dies sollte dazu führen, die Verordnung von Eisen bei Patienten mit Infektionen oder erhöhtem Risiko für Infektionen immer kritisch zu überdenken.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Literatur

1. Muckenthaler, M.U., et al.: Cell 2017, 168, 344. (Link zur Quelle)
2. AMB 2023, 57, 01. (Link zur Quelle)
3. Ganz, T.: Int. J. Hematol. 2018, 107, 7. https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-017-2366-2. Erratum: Int. J. Hematol. 2018, 107, 122. (Link zur Quelle)
4. Drakesmith, H., und Prentice, A.M.: Science 2012, 338, 768. (Link zur Quelle)
5. Mohus, R.M., et al. (HUNT = Nord-Trøndelag Health Study): Intensive Care Med. 2018, 44, 1276. (Link zur Quelle)
6. Sazawal, S., et al.: Lancet 2006, 367, 133. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(06)67962-2/abstract. Erratum: Lancet 2006, 367, 302. (Link zur Quelle)
7. Hamilton, F., et al.: Sci. Rep. 2023, 13, 2867. https://www.nature.com/articles/s41598-023-29641-6. Erratum: Sci. Rep. 2024, 14, 6033. (Link zur Quelle)
8. Bomford, A.: Lancet 2002, 360, 1673. (Link zur Quelle)
9. Allen, K.J., et al.: N. Engl. J. Med. 2008, 358, 221. (Link zur Quelle)
10. Fitzsimons, E.J., et al.: Br. J. Haematol. 2018, 181, 293. (Link zur Quelle)
11. Zoller, H., und Henninger, B.: Dig. Dis. 2016, 34, 364. (Link zur Quelle)
12. Mottelson, M., et al.: Blood 2024, 144, 693. (Link zur Quelle)
13. Schade, A.L., und Caroline, L.: Science 1944, 100, 14. (Link zur Quelle)
14. Weiss, G., et al.: Blood 2019, 133, 40. (Link zur Quelle)
15. Jabara, H.H., et al.: Nat. Genet. 2016, 48, 74. (Link zur Quelle)
16. Frost, J.N., et al.: Med. 2021, 2, 164. (Link zur Quelle)
17. Frost, J.N., et al.: Sci. Adv. 2022, 8, eabq5384. (Link zur Quelle)
18. Aljohani, A.H., et al.: J. Clin. Immunol. 2020, 40, 1103. (Link zur Quelle)
19. Park, C.H., et al.: J. Biol. Chem. 2001, 276, 7806. (Link zur Quelle)
20. AMB 2016, 50, 49. (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.