

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

Übersetzte und bearbeitete Ausgabe von
„The General Practice Guide to Autoimmune Diseases“,
herausgegeben von Y. Shoenfeld und P. L. Meroni,
Pabst Science Publishers 2012



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2013 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich

<http://www.pabst-publishers.de>

Druck: AZ-Druck, Berlin

Satz+Produktion: Hilmar Schlegel, Berlin

Cover: Agentur für zeitgemäße Kommunikation Kaner Thompson
www.kanerthompson.de

ISBN 978-3-89967-888-8

Autoimmuner Morbus Addison (Autoimmunadrenalitis)

Jozélio Freire de Carvalho, Rosa Maria Rodrigues Pereira, Yehuda Shoenfeld

1 Einleitung

Die Autoimmunadrenalitis ist die häufigste Ursache einer primären Nebenniereninsuffizienz (Synonyma: Morbus Addison, Addison-Krankheit) [1]. Sie ist charakterisiert durch die unzureichende Produktion von Glukokortikoiden und/oder Mineralokortikoiden in den Nebennieren aufgrund einer autoimmun bedingten Zerstörung der Nebennierenrinde. Der Morbus Addison ist eine seltene Erkrankung, die jedoch häufiger als noch vor 30 Jahren auftritt. Seit 1970 hat sich seine Prävalenz in der allgemeinen Bevölkerung verdreifacht [1]. Eine primäre Nebenniereninsuffizienz ist in den westlichen Ländern bei einem von 8 000 Individuen klinisch evident [3, 4]. Je nach Studie sind sie in 68–94 % der Fälle autoimmun bedingt [2]. Eine autoimmune primäre Nebenniereninsuffizienz kann isoliert oder im Rahmen von polyglandulären Autoimmunsyndromen auftreten.

Die Symptome und Anzeichen einer Nebenniereninsuffizienz hängen vom Ausmaß und Schweregrad der Funktionsstörung ab (Tabelle 1).

2 Fachärztliche Diagnostik

Die Diagnostik der Autoimmunadrenalitis erfolgt in zwei Schritten.

1. Bestätigung der klinischen Diagnose einer primären Nebenniereninsuffizienz durch
 - niedrigere basale Cortisolwerte und hohe Adrenocorticotropin(ACTH)-Ausschüttung [basales Cortisol < 3 µg/dl (83 nmol/l) und/oder ACTH > 100 pg/ml (22 pmol/l) zwischen 8:00 und 9:00 Uhr morgens], oder
 - Anstieg des Serum-Cortisols auf 18 µg/dl (500 nmol/l) 30 oder 60 Minuten nach Injektion von 250 µg ACTH i. v. [2].

2. Bestätigung der autoimmunen Genese durch

- Ausschluss anderer Ursachen einer primären Nebenniereninsuffizienz (Metastasen, Tuberkulose, HIV, Amyloidose, Drogen/Medikamente, andere Erkrankungen der Nebenniere),
- Bildgebende Verfahren (bei vergrößerter Nebenniere ist ein autoimmun bedingter Prozess eher unwahrscheinlich) und
- Bestimmung von Autoantikörpern gegen Nebennierengewebe (NNR) oder Steroidenzyme.

Tabelle 1. Klinische Manifestationen beim Morbus Addison.

Symptome	Häufigkeit
Müdigkeit, Schwäche, Abgeschlagenheit, Leistungsknick	95–100 %
Anorexie	95–100 %
Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit	95–100 %
Dehydrierung	80 %
Hypotonie und Tachykardie	88–94 %
Bauchschmerzen oder -krämpfe	31 %
Übelkeit, Erbrechen	75–86 %
Hyperpigmentierung der Haut oder Schleimhäute	90–94 %
Lethargie	90 %
Durchfall	16 %
Salzhunger	16 %
Amenorrhoe und Libidoverlust	(Häufigkeit in den meisten Studien nicht erfasst)

Ein positiver Befund von Anti-NNR- und/oder Anti-12-Hydroxlyase-Antikörpern bestätigt die Diagnose einer Autoimmunadrenalitis. Bei Abwesenheit dieser Antikörper, aber gleichzeitigem Vorliegen von anderen Autoimmunerkrankungen, kann ebenfalls von einer autoimmun bedingten Nebenniereninsuffizienz ausgegangen werden. Die Kriterien für die Diagnostik eines autoimmun bedingten Morbus Addison sind in Tabelle 2 aufgeführt [2].

3 Anforderungen den Hausarzt

Die Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz hängen vom Ausmaß des Verlusts der Nebennierenfunktion ab und davon, wie schnell dieser Verlust voranschreitet. Weitere Faktoren sind die verringerte Produktion von Mineralokortikoiden und der Grad der Belastung. Eine Nebenniereninsuffizienz beginnt oft schleichend und wird eventuell erst entdeckt, wenn eine Krankheit oder Stress

Tabelle 2. Diagnostische Kriterien für autoimmun bedingten Morbus Addison.

1. Basales Cortisol $< 3 \mu\text{g/dl}$ (83 nmol/l) und/oder ACTH $> 100 \text{ pg/ml}$ (22 pmol/l) zwischen 8:00 und 9:00 Uhr morgens
oder
 ACTH-Stimulationstest mit $250 \mu\text{g}$ ACTH i. v., der nach 30 oder 60 Minuten zu einem Anstieg des Serum-Cortisols bis zu einer Spitze von mindestens $18 \mu\text{g/dl}$ (500 nmol/l) führt.
2. Normales oder reduziertes Nebennierenvolumen im CT oder MRT sowie Abwesenheit von Verkalkungen im CT oder Röntgenbild des Bauchraums.
3. Gegen die Nebennierenrinde gerichtete Antikörper oder hohe Titer von Anti-21-Hydroxylase-Antikörpern.
4. Ausschluss anderer Ursachen einer primären Nebenniereninsuffizienz: genetische Ursachen (klinische Anzeichen oder Symptome: Achalasie, Alakrimie, Taubheit, oder hypogonadotroper Hypogonadismus bei männlichen Personen oder Genotypisierung); Adrenoleukodystrophie (Konzentrationen von überlangkettigen Fettsäuren im normalen Bereich); Infektionskrankheiten (Tuberkulose, Parakozidoidomykose, Histoplasmose, HIV, Zytomegalievirus); Medikamente (Mitotan, Ketoconazole, Rifampin, etc.); adrenale Hämorrhagie oder Thrombose; Neoplasien; infiltrative Erkrankungen (Sarkoidose, Amyloidose, Hämochromatose).
5. Andere gleichzeitig vorliegende Autoimmunerkrankungen (Hashimoto-Thyreoiditis, perniziöse Anämie, rheumatologische Autoimmunerkrankungen, autoimmun bedingte Hämozytopenie und andere).

Bei Vorliegen der Kriterien 1–4 ist die Diagnose sicher,
 bei Vorliegen der Kriterien 1, 2, 4 und 5 wahrscheinlich.

eine akute Nebennierenrindeninsuffizienz (Addison-Krise) herbeiführt. Die Patienten können folgende Symptome aufweisen: Dehydrierung, Hypotonie oder Schock, der in keinem Verhältnis zum Schweregrad ihrer Erkrankung steht; Bauchschmerzen; Übelkeit und Erbrechen; Gewichtsverlust und Anorexie; Hypoglykämie; Fieber; Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Azotämie, Hypercalcämie oder Eosinophilie; Hyperpigmentierung oder Vitiligo. Die definitive Diagnose eines primären Morbus Addison erfordert die Messung des Cortisols und des Adrenocorticotropins, wobei die Cortisolausschüttung gering und der ACTH-Spiegel hoch sein muss. Zum Ausschluss von sekundären Ursachen wie Tuberkulose oder Tumor sind die Nebennieren in bildgebenden Verfahren zu untersuchen. Bestätigen lässt sich die autoimmun bedingte Ursache durch das Vorliegen von Autoantikörpern gegen Nebennierenkomponenten, was in 80 % der Fälle gegeben ist.

4 Verlauf

Klinische Beobachtungen

Nach Beginn der Kortikosteroid-Therapie ist eine auffallend progressive Verbesserung des klinischen Erscheinungsbildes zu beobachten. Hypertonie, Bradykardie, verminderte Reninspiegel und Wachstumsverzögerungen sind klinische Anzeichen für eine Übertherapie mit Mineralokortikoiden.

Prognose

Für Patienten mit einer korrekten Diagnose und entsprechender Behandlung ist die Überlebensrate dieselbe wie für die normale Bevölkerung. Ehe die Sterooidersatztherapie erhältlich war, betrug die Überlebensrate normalerweise höchstens zwei Jahre.

Labor

Das Serumkalium, der Glukosespiegel und die Plasma-Reninaktivität sollten im Rahmen des Follow-ups kontrolliert werden.

5 Therapie

Die standardmäßige Anfangsbehandlung ist die Ersatztherapie mit Glukokortikoiden. Bei einer akuten Krise sollte die Therapie unverzüglich beginnen und nicht darauf gewartet werden, dass Laborergebnisse vorliegen oder die Diagnostik abgeschlossen ist. Patienten mit starkem klinischem Verdacht auf eine autoimmune bedingte Nebenniereninsuffizienz ist 24 Stunden lang alle 6 Stunden 100 mg Hydrocortison i. v. zu verabreichen, zusammen mit einer physiologischen Kochsalzlösung (1 Liter innerhalb der ersten Stunde ist in der Regel ausreichend). Nach Stabilisierung des Herz-Kreislaufsystems sollte das Hydrocortison auf 50 mg alle 6 Stunden reduziert werden und in den darauffolgenden 4 bis 5 Tagen auf eine orale Erhaltungstherapie umgestellt werden. Bei Komplikationen oder Persistenz der Symptome sollte die Dosis auf 200 bis 400 mg pro Tag erhöht bzw. gehalten werden. Absolut unerlässlich ist die Behandlung von hämodynamischen und Stoffwechselstörungen mit großen Mengen von intravenös verabreichter Kochsalz- und Glukoselösung. Auslösende Faktoren, insbesondere Infektionen, müssen eruiert werden.

Die dauerhafte Glukokortikoid-Ersatztherapie wird üblicherweise in zwei bis drei Dosen verabreicht, wobei die Hälfte bis zwei Drittel am frühen Morgen einzunehmen ist, um das natürliche Ausschüttungsmuster zu imitieren. Die Dosis

entspricht der oralen Gabe von 15–25 mg Hydrocortison oder 25–37,5 mg Cortisonacetat. Für die Ersatztherapie mit Mineralokortikoiden wird Fludrocortison (Astonin H; 0,1–0,3 mg pro Tag) eingesetzt.

Die umfassende Aufklärung des Patienten ist wichtig und es empfiehlt sich, dass Betroffene eine Karte (z. B. an einem Band ums Handgelenk oder an einem Lanyard) tragen, auf der die Diagnose vermerkt ist.

In stressigen Phasen empfiehlt sich für alle Patienten eine höhere Dosis von Cortisol. Bei Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen, sollte auch die Glukokortikoid-Dosis angepasst werden. Im Falle von größeren Eingriffen ist peri- und postoperativ die intravenöse Verabreichung von Hydrocortison 100 mg/m^2 je Tag erforderlich, danach kann die Dosis nach und nach bis zur Erhaltungsdosis reduziert werden [2]. Die Patienten sollten außerdem darin unterwiesen werden, wie sie sich im Notfall selbst Dexamethason spritzen können.

6 Diagnostische Tests

Lange Zeit waren durch indirekte Immunfluoreszenz auf Kryostatschnitten der Nebennieren festgestellte hohe Titer von Autoantikörpern gegen die Nebennierenrinde (NNR-Antikörper) die besten Marker für die Diagnose von autoimmun bedingter Nebenniereninsuffizienz [3]. Diese Antikörper binden an alle drei Regionen der Nebennierenrinde. Niedrige NNR-Antikörper-Titer wurden auch bei Tuberkulose bedingter Adrenitis (NNR-Tuberkulose) beschrieben. In jüngerer Zeit hat die Identifizierung des Enzyms Steroid-21-Hydroxylase als relevantes Antigen die Entwicklung von hochsensitiven und spezifischen Radioligandbindungsassays für die Messung von Steroid-21-Hydroxylase-Autoantikörpern (CYP21A2 oder P450c21) ermöglicht [4]. Die Antigenziele sind die steroidogenen Enzyme P450c11 (CYP11A1, Seitenkettenspaltungsenzym), P450c17 (CYP17, 17- α -Hydroxylase) und P450c21 (CYP21A2, 21-Hydroxylase). Diese Antikörper können in bis zu 80 % der Fälle vorliegen [3]. Antikörper gegen die Nebenniere treten bei Frauen häufiger auf. Personen mit Autoimmunkrankheiten, die Träger dieser Autoantikörper sind, entwickeln mit einer Quote von bis zu 19 % jährlich eine Nebenniereninsuffizienz [5]. Bei Patienten mit dem polyglandulären Autoimmunsyndrom vom Typ 1 beträgt der prädiktive Wert für die Entwicklung einer Nebenniereninsuffizienz 92 %.

Literatur

- [1] Nieman LK. Causes of primary adrenal insufficiency (Addison's disease). 2009; Up to Date online 16.3.
- [2] Carvalho JF, Brandão-Neto RA. Addison's disease or autoimmune adrenalitis. In: Shoenfeld Y, Cervera R, Gerswin ME, eds. Diagnostic criteria in autoimmune diseases. Totowa (NJ) USA: Human Press, 2008: 251–4.

- [3] Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002; 23: 327–64.
- [4] Falorni A, Nikoshkov A, Laureti S, et al. High diagnostic accuracy for idiopathic Addison's disease with a sensitive radiobinding assay for autoantibodies against recombinant human 21-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2752–5.