

Addison-Krankheit



Die Addison-Krankheit ist eine seltene Erkrankung der Nebennieren. Sie verursacht Symptome wie Schwäche und niedrigen Blutdruck, die das Leben der Patienten erheblich beeinträchtigen können. Die Forschung hat wirksame Therapeutika hervorgebracht, die jedoch lebenslang eingenommen werden müssen.

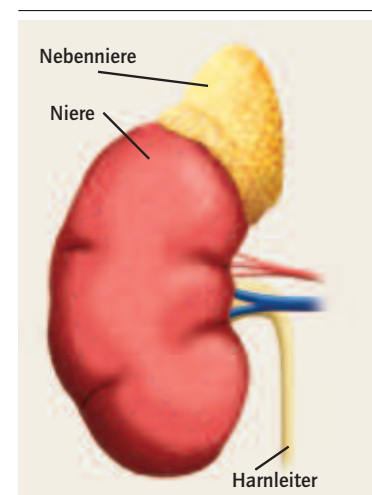
Was ist die Addison-Krankheit?

Die Addison-Krankheit ist eine Insuffizienz oder Funktionsstörung der Nebennierenrinde, die trotz Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) durch die Hypophyse nicht genügend Hormone freisetzt, um den physiologischen Bedarf des Körpers zu decken. Die Krankheit bricht aus, wenn die Nebennierenrinde zu mindestens 90 Prozent nicht mehr funktioniert oder zerstört ist.

Die Nebennieren befinden sich oberhalb der Nieren. Ihre Rinde produziert verschiedene Steroidhormone, deren wichtigsten das Glucocorticoid Cortisol, das Mineralcorticoid Aldosteron und das Geschlechtshormon Dehydroepiandrosteron (DHEA) sind. Die Addison-Krankheit beeinträchtigt sowohl die glucocorticoide als auch die mineralcorticoide Funktion. Cortisol spielt eine wesentliche Rolle bei der Regulation von Insulin und Blutzucker sowie bei der Hemmung der Proteinsynthese. Es mobilisiert Fettsäuren und steigert die Aufnahme von Aminosäuren durch die Leber. Durch die Moderation der weißen Blutkörperchen und die Blockade der Zytokinproduktion entfaltet Cortisol aber auch eine wichtige entzündungshemmende Wirkung. Und nicht zuletzt steigert Cortisol den Appetit und unterdrückt die Synthese von ACTH.

Aldosteron wird als Reaktion auf die Stimulation von Angiotensin 2 (A-2) durch erhöhte Konzentrationen von Kaliumionen oder herabgesetzte Konzentrationen von Natriumionen im Blut freigesetzt. Seine Wirkung auf sein primäres Zielorgan, die Niere, besteht darin, die Rückresorption von Natrium und die Sekretion von Kalium und Wasserstoffionen zu fördern. Dies erhöht letzten Endes das Blutvolumen und den Blutdruck.

Die Addison-Krankheit entwickelt sich schleichend und ist durch Schwäche, Müdigkeit, Anorexie (Appetitlosigkeit), Gewichtsabnahme und Hyperpigmentierung gekennzeichnet. Die Haut nimmt typischerweise eine bronzene Färbung an, die auf die erhöhten Blutspiegel von melanozytenstimulierendem Hormon (MSH) zurückzuführen ist. ACTH und MSH sind Bestandteile desselben Vorläuferhormons. Wenn sich ACTH vom Vorläufermolekül abspaltet, wird gleichzeitig MSH freigesetzt. In den 1990er Jahren zeigte eine retrospektive Erhebung in den Niederlanden, dass der durchschnittli-



Nebenniere und Niere

Die zehn häufigsten Beschwerden und Symptome bei unbehandelter Addison-Krankheit (in %)

Gefühl der Müdigkeit oder Schwäche	99
Vermehrte Pigmentierung von Haut oder Schleimhäuten	97
Unbeabsichtigte Gewichtsabnahme	89
Übelkeit	86
Orthostatischer Schwindel	84
Erniedrigter Blutdruck	82
Gefühl der geistigen Müdigkeit oder Schwäche	80
Appetitlosigkeit	80
Erhöhter Salzbedarf	78
Erbrechen	70

Quelle: Bericht der Nederlandse Vereniging voor Addison en Cushing Patiënten (NVACP)

che Zeitraum zwischen dem Auftreten von ersten Symptomen und der richtigen Diagnose fast drei Jahre betrug. Nach Angaben der Autoren waren zwei Faktoren für diese Verzögerung verantwortlich: erstens die Seltenheit der Addison-Krankheit und zweitens die mangelnde Spezifität der Symptome, die sie hervorruft, so dass zunächst andere körperliche oder auch psychosomatische Ursachen als Erklärung vermutet wurden.

Die Addison-Krankheit wurde erstmals 1855 vom britischen Arzt Thomas Addison in seiner Arbeit mit dem Titel *“On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-Renal Capsules”* beschrieben, während er am Guy’s Hospital in London tätig war. Ursprünglich war die Ursache der Erkrankung eine Infektion der Nebennieren, meist mit Tuberkulose, die in den Entwicklungsländern auch heute noch die Hauptursache ist. In den Industrieländern wird die Addison-Krankheit in den meisten Fällen durch eine unspezifische autoimmune Zerstörungsreaktion verursacht. Das Auftreten von Nebennierenrindenantikörpern bei bestimmten Menschen stellt ein erhebliches Risiko für die Entwicklung der Krankheit dar. Weitere auslösende Ereignisse sind Infektionen, bösartige Tumoren, Traumata, Medikamente, Gefäßstörungen oder Stoffwechsellereignisse.

Das Auftreten von Nebennierenrindenantikörpern bei bestimmten Menschen stellt ein erhebliches Risiko für die Entwicklung der Krankheit dar. Weitere auslösende Ereignisse sind Infektionen, bösartige Tumoren, Traumata, Medikamente, Gefäßstörungen oder Stoffwechsellereignisse.

Wer ist von der Addison-Krankheit betroffen?

Obwohl sie selten auftritt, ist die Addison-Krankheit recht gut bekannt, da einer der berühmtesten Betroffenen der frühere amerikanische Präsident John F. Kennedy war. In Europa wird ihre Prävalenz auf etwa 60 Fälle pro eine Million Einwohner geschätzt, was etwa 24.000 Fällen entspricht. Die beobachtete Prävalenz in Ländern, in denen Daten erhoben werden, beträgt 39 Fälle auf eine Million Einwohner in Großbritannien und 60 Fälle auf eine Million Einwohner in Dänemark. Die Inzidenz beträgt fünf bis sechs Fälle pro eine Million Einwohner pro Jahr.

Das typische Manifestationsalter bei Erwachsenen liegt zwischen 30 und 50 Jahren, doch die Krankheit kann sich auch bereits früher bemerkbar machen. Die idiopathische autoimmune Addison-Krankheit ist bei Frauen und Kindern meist häufiger zu beobachten. Es hat sich gezeigt, dass das Verhältnis von betroffenen Männern zu Frauen 1:2,5 beträgt. Die Krankheit zeigt keine ethnische Häufung.

Die Morbidität ist normalerweise auf eine zu späte Diagnose der Krankheit oder das Fehlen einer angemessenen Hormonersatztherapie zurückzuführen. Die Mortalitätsrate der Addison-Krankheit wird auf etwa einen Todesfall pro eine Million Einwohner geschätzt.

Aktuelle Therapien

Die Behandlung der Addison-Krankheit erfordert eine lebenslange Steroidersatztherapie. Bei einer richtig eingestellten täglichen medikamentösen Behandlung können die meisten Betroffenen ihr Leben weitgehend so weiterführen wie vor ihrer Erkrankung.

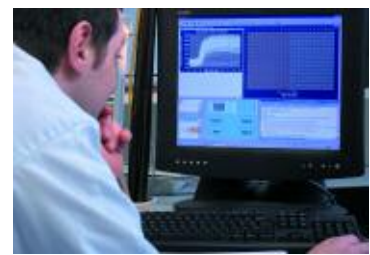
Cortisol wird oral mit Tabletten ersetzt, die ein synthetisches Glucocorticoid enthalten und ein- oder zweimal täglich eingenommen werden. Falls auch ein Aldosteronmangel besteht, wird dieses mit oralen Dosen eines Mineralcorticoids ersetzt, das einmal täglich eingenommen wird. Patienten unter Aldosteron-Ersatztherapie wird normalerweise empfohlen, ihre Salzzufuhr zu steigern.

Was ist in der Entwicklung?

Zurzeit läuft eine klinische Phase 1-Studie mit einer Tablette mit verzögerter Freisetzung zum medikamentösen Ersatz von Corticosteroiden gemäß dem zirkadianen Rhythmus, d.h. mit hohen Spiegeln am Morgen und niedrigen Spiegeln in der Nacht. Die Therapie soll eine geeignete Alternative zu den bisherigen Steroidtherapien darstellen, die nicht den zirkadianen Rhythmus des natürlichen Steroidhormons imitieren.

Das Medikament hat in der EU bereits den Orphan-Drug-Status (Arzneimittel für seltene Krankheiten) erhalten.

Zur Diagnose von Nebennierenerkrankungen erforschen Wissenschaftler die Möglichkeit der Verwendung von I-131-Jodcholesterin. Diese mit radioaktivem Jod markierte chemische Prüfsubstanz wird zur Zeit in klinischen Phase 3-Studien geprüft. Nach Injektion in die Vene eines Patienten wird das Molekül in die Nebennieren aufgenommen und ermöglicht die Darstellung des Organs mit Hilfe der Gamma-Szintigraphie.



Die mit der Addison-Krankheit einhergehende mangelnde Dehydroepiandrosteron (DHEA)-Synthese lässt sich bisher noch nicht beheben. Einige Forschergruppen untersuchen derzeit die Wirkung einer Substitutionstherapie mit DHEA. Den ersten Ergebnissen zufolge zeigten psychologische Untersuchungen bei beiden Geschlechtern eine Steigerung des Selbstwertgefühls mit einer Tendenz zu einem verbesserten allgemeinen Wohlbefinden. Die Befunde legen nahe, dass DHEA möglicherweise nicht durch Steigerung der peripheren Biosynthese von männlichen Geschlechtshormonen, sondern direkt auf das Zentralnervensystem wirkt. Da der DHEA-Ersatz bei der Addison-Krankheit umstritten ist, erfordern diese Erkenntnisse weitere Untersuchungen, um die Bedeutung der DHEA-Substitution besser zu verstehen.

Die Forschung befasst sich auch damit, den Zusammenhang zwischen der Addison-Krankheit und Autoimmunkrankheiten der endokrinen Drüsen und anderer Organe aufzuklären. Es gibt offenbar einen Zusammenhang zwischen der Addison-Krankheit und Malabsorptionssyndromen. Antikörper gegen Gewebe der Nebennierenrinde finden sich bei etwa 15 Prozent der Patienten mit Zöliakie.

Klinische Forscher untersuchen die Funktion der Nebennieren nach Lebendnieren-transplantation. Da die Zahl der Transplantationen durch den Mangel an Organen begrenzt ist, besteht eine attraktive Strategie darin, die Nieren von Lebendspendern zu verwenden. Bei der Operation des Spenders müssen die Nierenarterie und die Nierenvene möglichst weit vom Organ entfernt durchtrennt werden, um eine ausreichende Gefäßlänge für die Wiederherstellung der Gefäßverbindung bei der Transplantationsoperation sicherzustellen. Da bei diesem Eingriff der venöse Abfluss der linken Nebenniere verschlossen wird, kommt es meist zu einer funktionellen Beeinträchtigung dieser Nebenniere. Bei der rechtsseitigen Nierenspende hingegen bleibt die Nebennierenvene unversehrt.

Langzeitperspektiven

Forschergruppen haben unlängst gezeigt, dass die Zielantigene des Autoimmunprozesses in der Nebennierenrinde zu Enzymen gehören, die eine entscheidende Rolle bei der Synthese von Steroidhormonen, insbesondere der 21-Hydroxylase, 17-Hydroxylase und des Seitenkettenspaltungsenzyms, spielen. Diese Schlüsselergebnisse eröffnen neue Einblicke in das Verständnis der Addison-Krankheit und der mit ihr zusammenhängenden Autoimmunstörungen. Die neuen Ansätze umfassen: 1.) die Herstellung von rekombinanten Nebennieren- und ähnlichen Autoantigenen, 2.) die Charakterisierung der Reaktionen von T-Helfer-Leukozyten und zytotoxischen T-Zellen auf solche Antigene und 3.) die Entwicklung von Tiermodellen für die Krankheit, um neue immundiagnostische Tests und Immuntherapien zu entwickeln.

HAFTUNGSABLEHNUNGSERKLÄRUNG

EFPIA hat alle angemessenen Anstrengungen unternommen, um akkurate und aktuelle Informationen in dieser PDF zur Verfügung zu stellen, wobei keine Garantie für Vollständigkeit oder Richtigkeit übernommen werden kann. Im Falle spezifischer Fragestellungen oder Problemfälle sollten sie zusätzlich zu den in dieser PDF veröffentlichten Informationen/Materialien einen Arzt oder Apotheker zu Rate ziehen.

Dieser PDF "Medikamente für Menschen" wird unter der Voraussetzung zur Verfügung gestellt, dass kein Teil der Veröffentlichung inklusive der Abbildungen ohne vorherige Absprache mit und Zustimmung durch den Europäischen Verband der Pharmazeutischen Industrien und Verbände (EFPIA) kopiert oder entnommen werden kann. In keinem Falle kann das Material für werbliche Zwecke verwendet werden.

Redaktion: Dr. Robert Geursen (Herausgeber), Peter Heer, Bill Kirkness, Philippe Loewenstein, Steve Mees, Dr. Jean-Marie Muschart, Marie-Claire Pickaert (Koordinator).

Bilder: ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis; Design und Produktion: Megaluna+Triumvirat