

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. S. Frantz

**Subjektive Krankheitswahrnehmung, Therapieadhärenz und
Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen
bei Patienten mit chronischer Nebenniereninsuffizienz
– Zusammenhang mit der Teilnahme an einer standardisierten
Patientenschulung**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Rebecca Theodora Paul
aus Edertal-Wellen

Würzburg, Juli 2020



Referentin: Professor Dr. med. S. Hahner

Korreferent: Professor Dr. med. S. Störk

Dekan: Professor Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 25.03.2021

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
1. Einleitung.....	1
1.1 Nebenniereninsuffizienz.....	1
1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie	1
1.1.2 Klinisches Bild	2
1.1.3 Therapie.....	3
1.2 Komplikationen und Herausforderungen der Substitutionstherapie mit Glucocorticoiden.....	4
1.2.1 Übersubstitution	4
1.2.2 Untersubstitution	5
1.2.3 Problematik der Dosisanpassung.....	6
1.3 Subjektive Krankheitswahrnehmung, Therapieadhärenz und Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen.....	7
1.4 Lebensqualität von Patienten mit Nebenniereninsuffizienz.....	8
1.5 Patientenschulungen.....	10
1.6 Relevanz der Arbeit.....	11
2. Fragestellungen	12
3. Methoden	14
3.1 Studiendesign	14
3.2 Studienteilnehmer.....	14
3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	14
3.2.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer	15
3.3 Studienablauf Längsschnittstudie	17
3.4 Messverfahren	18
3.5 Datenauswertung	25
4. Ergebnisse.....	26
4.1 Querschnittstudie.....	26
4.2 Ergebnisse der Längsschnittstudie.....	42

5. Diskussion	60
5.1 Querschnittstudie.....	60
5.2 Diskussion der Längsschnittstudie.....	68
6. Zusammenfassung	79
7. Literaturverzeichnis	82

Danksagung

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

NNI – Nebenniereninsuffizienz

DHEA – Dehydroepiandrosteron

BMQ – *Beliefs about Medicines Questionnaire*

SIMS – *Satisfaction with Information about Medicines Scale*

SIMS-AU – *SIMS Action and Usage-Subskala*

SIMS-PP – *SIMS Potential Problems-Subskala*

MARS – *Medication Adherence Report Scale*

AddiQol – *Addison's disease-specific Questionnaire*

AddiQol-8 – Kurzform des *Addison's disease-specific Questionnaire*

HADS – *Hospital Anxiety and Depression Scale*

MW – Mittelwert

STABW – Standardabweichung

n.s. – nicht signifikant

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Längsschnittstudie – Darstellung der lokalen Rekrutierung und des Studienverlaufs in den einzelnen Studienzentren	17
Tabelle 2: Patientencharakteristika der Querschnittstudie	26
Tabelle 3: Therapiespezifische Aspekte der Querschnittstudie.....	26
Tabelle 4: Wahrnehmung des Einflusses der Nebenniereninsuffizienz auf das Leben der Studienteilnehmer	30
Tabelle 5: BMQ <i>Necessity</i> -Subskala – Überzeugung hinsichtlich der Notwendigkeit der Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“	31
Tabelle 6: BMQ <i>Concerns</i> -Subskala – Sorgen und Ängste hinsichtlich der Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“	32
Tabelle 7: BMQ – Wahrnehmung des Therapieschemas zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz.....	33
Tabelle 8: Praktische Probleme bezüglich der Medikamenteneinnahme und Einfluss der Substitutionstherapie auf das Leben der Patienten	33
Tabelle 9: Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen zur Erkrankung Nebenniereninsuffizienz an sich und zur Notfallausrüstung.....	34
Tabelle 10: SIMS <i>Action and Usage</i> -Subskala – Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen bezüglich Anwendung und Wirkung der Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“	35
Tabelle 11: SIMS <i>Potential Problems</i> -Subskala – Zufriedenheit mit den erhaltenen Informationen bezüglich möglicher Probleme mit der Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“	36
Tabelle 12: MARS – Umgang mit dem verordneten Therapieschema	37
Tabelle 13: Korrelationen zwischen den Skalen	41
Tabelle 14: Patientencharakteristika der Längsschnittstudie	42
Tabelle 15: Therapiespezifische Aspekte der Längsschnittstudie	42
Tabelle 16: SIMS <i>Action and Usage</i> -Subskala – Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen bezüglich Anwendung und Wirkung des „Cortison-Präparats“ vor vs. nach Schulungsteilnahme	45

Tabelle 17: SIMS <i>Potential Problems</i> -Subskala – Zufriedenheit mit den erhaltenen Informationen zu möglichen Problemen mit der Substitutionstherapie vor vs. nach Schulungsteilnahme.....	47
Tabelle 18: BMQ <i>Necessity</i> -Subskala – Überzeugung hinsichtlich der Notwendigkeit der Substitutionstherapie mit einem "Cortison-Präparat" vor vs. nach Schulungsteilnahme.....	48
Tabelle 19: BMQ <i>Concerns</i> -Subskala – Sorgen und Ängste hinsichtlich der Substitutionstherapie mit einem "Cortison-Präparat" vor vs. nach Schulungsteilnahme... ..	50
Tabelle 20: BMQ – NNI-modifizierte Fragen zur Wahrnehmung des verordneten Therapieschemas vor vs. nach Schulungsteilnahme.....	51
Tabelle 21: MARS – Umgang mit dem verordneten Therapieschema vor vs. nach Schulungsteilnahme.....	52
Tabelle 22: Korrelationen zwischen den Skalen vor Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung.....	57
Tabelle 23: Korrelationen zwischen den Skalen nach Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung.....	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ablauf der Patientenrekrutierung Querschnittstudie.....	16
Abbildung 2: Studienablauf der Längsschnittstudie	17
Abbildung 3: Symptome der Nebenniereninsuffizienz	27
Abbildung 4: Darstellung der subjektiven Krankheitswahrnehmung	29
Abbildung 5: SIMS – Darstellung des <i>Action and Usage</i> -Subscores und <i>Potential Problems</i> -Subscores.	36
Abbildung 6: Darstellung des MARS-Gesamtscores	38
Abbildung 7: Selbstsicherheit im Management von Notfallsituationen bei geschulten vs. nicht-geschulten Studienteilnehmern	39
Abbildung 8: Darstellung des subjektiven Kontrollgefühls über die Erkrankung Nebennierenrindeninsuffizienz.....	40
Abbildung 9: Symptome der Nebenniereninsuffizienz vor vs. nach Schulungsteilnahme	44
Abbildung 10: SIMS – Darstellung des <i>Action and Usage</i> -Subscores vor vs. nach Schulungsteilnahme.....	46
Abbildung 11: SIMS – Darstellung des <i>Potential Problems</i> -Subscores vor vs. nach Schulungsteilnahme.....	46
Abbildung 12: BMQ – Darstellung des <i>Necessity</i> -Subscores vor vs. nach Schulungsteilnahme.....	49
Abbildung 13: BMQ – Darstellung des <i>Concerns</i> -Subscore vor vs. nach Schulungsteilnahme.....	49
Abbildung 14: Darstellung des MARS-Gesamtscores vor vs. nach Schulungsteilnahme	52
Abbildung 15: Selbstsicherheit hinsichtlich Prävention von bzw. Umgang mit Notfallsituationen vor vs. nach Schulungsteilnahme	53
Abbildung 16: Eigenständige Dosisanpassungen vor vs. nach Schulungsteilnahme.....	54
Abbildung 17: Darstellung des AddiQoL-Gesamtscores vor vs. nach Schulungsteilnahme	55
Abbildung 18: HADS – Darstellung des Angst-Scores vor vs. nach Schulungsteilnahme	56

1. Einleitung

1.1 Nebenniereninsuffizienz

1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie

Nebenniereninsuffizienz (NNI) beschreibt das Unvermögen der Nebennieren, den Körper ausreichend mit adrenalen Hormonen zu versorgen. Sie resultiert dabei entweder aus einer Schädigung der Nebennieren selbst (primäre Nebenniereninsuffizienz) oder einer Schädigung bzw. Störung übergeordneter Steuerzentren (sekundäre und tertiäre Nebenniereninsuffizienz). Die klinisch führenden Symptome sind hierbei in erster Linie auf den Hypocortisolismus zurückzuführen.

Die primäre NNI wurde bereits 1855 erstmalig als eigenständige Erkrankung beschrieben. Nach ihrem Entdecker Thomas Addison wird sie heute auch als Morbus Addison bezeichnet. Die Prävalenz in (Nord-)Europa lag in den vergangenen 20 Jahren ungefähr bei 93-140 pro 1 Million Einwohner [1, 2]. Eine aktuelle Registerstudie aus Island zeigt eine Prävalenz der primären NNI von 221 pro 1 Million Einwohner [3]. Die mit Abstand häufigste Ursache bei Erwachsenen in Europa ist in 83-96% der Fälle eine Autoimmunadrenalitis [4, 5] – mit steigender Tendenz [6]. Dabei kommt es Antikörpervermittelt zu einer Zerstörung der gesamten Nebennierenrinde und konsekutivem Mangel an Mineralocorticoiden, Glucocorticoiden und Androgenen. Diese Autoimmunadrenalitis tritt in ca. 40% der Fälle isoliert und in ca. 50-60% der Fälle im Rahmen eines polyglandulären Autoimmunsyndroms auf [5]. Bei Kindern ist die primäre NNI häufig genetisch bedingt – meist kommt es durch einen Defekt der 21-Hydroxylase zum Adrenogenitalen Syndrom [7]. Seltener Ursachen der primären NNI in Europa sind infektiöse und infiltrierende Erkrankungen, Medikamente, sowie Traumata und Operationen [8].

Kommt es zu einem Ausfall übergeordneter Steuerzentren, spricht man von einer sekundären NNI. Die Prävalenz der sekundären NNI wird auf 150-280 pro 1 Millionen Einwohner geschätzt und ist somit etwas häufiger als die primäre NNI [9]. In der Literatur wird zudem eine tertiäre NNI unterschieden – je nachdem ob die Schädigung bzw. Störung im Bereich der Hypophyse (sekundäre NNI) oder des Hypothalamus (tertiäre NNI) liegt. Die häufigste Ursache einer sekundären NNI sind Hypophysenadenome bzw. eine damit verbundene Operation oder Bestrahlung [10, 11]. Analog zur primären NNI

sind als weitere Auslöser infiltrierende Erkrankungen, Infektionen und Medikamente möglich. Eine seltene postpartale Komplikation stellt das Sheehan-Syndrom dar, bei der es sub partu zu einer ischämischen Nekrose der Hypophyse kommt [8].

Bei der sogenannten iatrogenen NNI führt die (Langzeit-)Pharmakotherapie mit Glucocorticoiden über einen negativen Feedbackmechanismus zu einer Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Die ausbleibende Stimulation durch Hypothalamus und Hypophyse führt zur Atrophie der Nebennierenrinde und somit zum Erliegen der endogenen Cortisolproduktion. Zur Prävalenz der iatrogenen NNI liegen keine verlässlichen Daten vor. Studien aus Großbritannien und den USA kommen zu dem Schluss, dass 1,2-3% der Gesamtbevölkerung Glucocorticoide in pharmakologischer Dosierung einnehmen [12, 13]. Daten einer französischen Krankenkasse zeigen, dass 0,8% der Bevölkerung täglich mehr als 7,5 mg Prednison-Äquivalenzdosis über einen Zeitraum von 90 Tagen einnehmen [14] und damit potenziell gefährdet sind, eine iatrogene NNI zu entwickeln. Denn grundsätzlich kann jede Form der Pharmakotherapie mit Glucocorticoiden – und zwar unabhängig von Dosis, Applikationsart und Therapiedauer – zu einer NNI führen. Eine höhere Glucocorticoid-Dosis, sowie eine längere Anwendung scheinen mit einem signifikant höheren Risiko, eine NNI zu entwickeln, verbunden zu sein [15]. Die Supprimierung der corticotropen Achse ist potenziell reversibel, kann sich jedoch über Monate bis Jahre hinziehen [16, 17].

1.1.2 Klinisches Bild

Cortisol ist ein lebensnotwendiges Hormon, das beim Gesunden einer zirkadianen Rhythmik unterliegt und als „Stresshormon“ eine entscheidende Rolle im Energiehaushalt spielt. Ein Hypocortisolismus äußert sich daher klinisch bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten in einer ausgeprägten Adynamie und Tagesmüdigkeit. Häufig leiden die Betroffenen auch unter gastrointestinalen Beschwerden wie Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Weitere Symptome sind Appetitlosigkeit, ungewollte Gewichtsabnahme, Myalgien und Arthralgien. Etwas spezifischer bei der primären NNI ist zudem eine Hyperpigmentierung von Haut und Schleimhäuten sowie, bedingt durch den Mangel an Mineralocorticoiden, Salz hunger und

arterielle Hypotonie. Bei Frauen mit primärer NNI kann sich der Androgenmangel zudem in einem Verlust der Sekundärbehaarung, trockener Haut und verminderter Libido bemerkbar machen [8].

Insgesamt sind die Symptome der NNI jedoch sehr unspezifisch, sodass die Diagnose häufig erst Monate bis Jahre nach Symptombeginn gestellt wird [4, 18, 19]. Mehr als zwei Drittel der Betroffenen machen eine wahre Odyssee durch diverse Fachdisziplinen mit vielfältigen Fehldiagnosen (psychiatrisch, gastrointestinal) durch, bevor die richtige Diagnose einer NNI gestellt wird [18]. Bei 44-64% wird die Diagnose erst bei Vorstellung im Krankenhaus wegen akuter Verschlechterung des Allgemeinzustands gestellt [4, 19].

1.1.3 Therapie

Die Diagnose NNI bedeutet für die betroffenen Patienten in der Regel eine lebenslange Substitutionstherapie mit Glucocorticoiden – in Deutschland meist mit Hydrocortison. Die tägliche Hydrocortison-Dosis in der Langzeittherapie liegt, in Abhängigkeit verschiedener Faktoren, zwischen 15-25 mg. Diese wird in der Regel auf zwei bis drei Dosen aufgeteilt, wobei zwei Drittel morgens beim Aufwachen eingenommen werden, um die zirkadiane Rhythmik der Cortisol-Sekretion nachzuahmen [8]. Eine Alternative stellt das noch relativ neue Hydrocortison-Präparat Plenadren[®] dar. Plenadren[®] ist ein Präparat mit modifizierter Wirkstofffreisetzung, welches in der Regel nur einmal am Tag eingenommen werden muss [20, 21]. Vereinzelt werden auch die Glucocorticoide Dexamethason, Cortisonacetat und Prednisolon als Substitutionstherapie verordnet [8, 22]. Unabhängig vom verordneten Glucocorticoid muss die Dosis in Stresssituationen erhöht werden. Bei Fieber und starker körperlicher Belastung wird bspw. eine Verdopplung bis Verdreifachung der oralen Hydrocortison-Dosis empfohlen. Infektionen mit Erbrechen und/oder Diarrhö erfordern darüber hinaus die parenterale Gabe von Hydrocortison [23]. Patienten mit primärer NNI erhalten zudem eine Mineralocorticoid-Substitution mit 0,05-2 mg Fludrocortison pro Tag zur Regulierung des Wasser- und Elektrolythaushalts [24]. Therapieziel ist eine bestmögliche Substitution der Hormondefizite unter Vermeidung von Komplikationen und eingeschränkter Lebensqualität [25].

1.2 Komplikationen und Herausforderungen der Substitutionstherapie mit Glucocorticoiden

Trotz etablierter Therapieschemata lassen sich bei Nebenniereninsuffizienten Patienten erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsraten [26, 27] sowie eine generelle Beeinträchtigung der Lebensqualität [11, 22, 28-32] nachweisen. Das hängt möglicherweise damit zusammen, dass es bisher keines der konventionellen Therapieschemata schafft, die physiologische Cortisol-Sekretion zufriedenstellend nachzuahmen [25].

Die Beurteilung der Therapiequalität bzw. Anpassung der Substitutionstherapie mit Glucocorticoiden erfolgt anhand des klinischen Erscheinungsbildes bzw. subjektiven Wohlbefindens der Patienten. Zuverlässige Laborparameter bzw. Biomarker, anhand derer eine Anpassung der Substitutionstherapie erfolgen kann, wie es beispielsweise bei der Hypothyreose der Fall ist, stehen nicht zur Verfügung. Ziel ist es, die Glucocorticoid-Dosis so hoch wie nötig und so gering wie möglich zu halten [8]. Denn die im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrate scheint sowohl mit einer supraphysiologischen Dosierung in der Langzeittherapie als auch mit inadäquaten Dosisanpassungen in körperlichen und emotionalen Stresssituationen in Zusammenhang zu stehen [27, 33, 34].

1.2.1 Übersubstitution

Eine Übersubstitution an Cortisol kann sich klinisch unter anderem in einer Zunahme des Körpergewichts, Schlafproblemen und erhöhter Infektanfälligkeit äußern [35, 36]. Insbesondere Schlafprobleme werden dabei allerdings nicht nur auf ein Zuviel an Glucocorticoiden, sondern auch auf ein falsches Timing der Glucocorticoid-Einnahme zurückgeführt [22, 25]. Mehrere Studien konnten zeigen, dass tägliche Glucocorticoid-Dosen in der Langzeittherapie über 30 mg Hydrocortison-Äquivalenzdosis mit negativen Langzeitfolgen, wie einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und einer Störung des Knochenstoffwechsels assoziiert sind [37, 38]. Gleichzeitig scheinen höhere Dosen mit einer Zunahme von depressiven Symptomen und einer Reduktion der krankheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert zu sein [28, 30].

1.2.2 Untersubstitution

Eine besondere Herausforderung in der Therapie der NNI stellt die Vermeidung eines akuten Cortisolmangels dar. Beim Gesunden ist die Nebenniere in der Lage innerhalb von Minuten die Ausschüttung von Cortisol, dem Stresshormon des menschlichen Körpers, exzessiv zu steigern und so adäquat dem gesteigerten Bedarf bei Infektionen, starker körperlicher Belastung oder Traumata anzupassen. Bei Patienten mit chronischer NNI unterbleibt diese endogene Anpassung und es droht eine akute Unterversorgung mit Glucocorticoiden. Situationen mit gesteigertem Glucocorticoid-Bedarf können so in einer lebensbedrohlichen Nebennierenkrise (Synonym Addison-Krise) resultieren. Es gibt in der Literatur keine einheitliche Definition dieses endokrinologischen Notfalls. Nach Hahner et al. liegt eine Nebennierenkrise bei akuter Verschlechterung des Allgemeinzustands und mindestens zwei weiteren klinischen oder laborchemischen Symptomen des Hypocortisolismus vor (systolischer Blutdruck unter 100 mmHg, Fatigue, Übelkeit oder Erbrechen, Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hypoglykämie und/oder rasche Besserung auf Glucocorticoid-Gabe) [39]. In der Mehrheit der Fälle gehen der Nebennierenkrise akute Infektionen des Gastrointestinaltrakts mit Erbrechen und Diarrhö voraus [39-42]. Weitere Trigger sind starke emotionale und physische Belastungssituationen, Fieber und Operationen [39]. Nicht-endokrinologische Komorbiditäten und Malignome wurden als weitere Risikofaktoren für die Entwicklung von Nebennierenkrisen beschrieben [33, 41, 43]. Eine prospektive Studie aus der Schweiz identifizierte zudem eine gewisse Therapie-Nonadhärenz als Ursache für die Nebennierenkrise [42]. Darüber hinaus wurde im Rahmen einer prospektiven Studie eine Nebennierenkrise im bisherigen Krankheitsverlauf als Risikofaktor für eine weitere Nebennierenkrise identifiziert [39]. Neben Patienten, die in einem langjährigen Krankheitsverlauf keine einzige Nebennierenkrise erlitten haben, scheint es eine „vulnerable“ Gruppe von Patienten zu geben, welche rezidivierend Nebennierenkrisen erleiden [7, 41, 44, 45]. Die Angaben in der Literatur zur Häufigkeit der Nebennierenkrise schwanken stark in Abhängigkeit von Studiendesign, Definition der Nebennierenkrise und Genese der NNI. In retrospektiven Studien lag die Häufigkeit zwischen 4,1 und 6,3 pro 100 Patiententjahre [41, 43]. Neuere prospektive Daten aus Deutschland zeigen eine Häufigkeit zwischen 8,3 und 10,9 pro 100 Patiententjahre [39, 40].

Die Mortalität der Nebennierenkrise wird auf 0,5-2,4% geschätzt [45, 46]. In den letzten Jahren war man davon ausgegangen, dass besonders junge Patienten gefährdet sind, an einer akuten Nebennierenkrise zu versterben [34]. Aktuelle Daten aus Japan zeigen hingegen, dass insbesondere ältere Patienten mit Komorbiditäten vital gefährdet sind [45]. Die Therapie dieses endokrinologischen Notfalls besteht in der sofortigen parenteralen Applikation von 100 mg Hydrocortison, gefolgt von 100-200 mg Hydrocortison in den folgenden 24h, sowie einer zügigen Flüssigkeitssubstitution mit 1000 ml Kochsalzlösung [23]. Zur Prävention einer Nebennierenkrise ist eine frühzeitige Dosisanpassung und/oder der Wechsel auf eine parenterale Glucocorticoid-Applikation entscheidend. Letzteres gilt insbesondere für akute Infektionen mit Erbrechen. Die Nebennierenkrise entwickelt sich oftmals innerhalb weniger Stunden. Je früher die Dosisanpassung bzw. die parenterale Glucocorticoid-Applikation, desto günstiger die Prognose. Ab einem gewissen Zeitpunkt scheint der Körper in einer so starken Cortisolmangelsituation zu sein, dass der Verlauf nicht mehr positiv beeinflusst werden kann und die Patienten versterben [23]. Daher sollten alle Patienten mit chronischer NNI in der Dosisanpassung (inklusive Eigeninjektion von Hydrocortison) ihrer Substitutionstherapie geschult werden sowie mit einem Notfallausweis und -set ausgestattet sein. Letzteres enthält 100 mg Hydrocortison für Injektionszwecke. Neben der intramuskulären (Eigen-)Injektion besteht die Möglichkeit der subkutanen (off-label) Injektion von Hydrocortison [47].

1.2.3 Problematik der Dosisanpassung

Die Problematik der eigenständigen Dosisanpassung durch die Patienten in der Notfallsituation wurde unter anderem in einer prospektiven Studie von Hahner et al. mit 423 Studienteilnehmern offenbar. Diese dokumentierte 78 Episoden mit Erbrechen. 12% der Patienten führten in dieser Situation überhaupt keine Dosisanpassung durch. 30% der Patienten steigerten die orale Glucocorticoid-Dosis. Knapp 18% verwendeten ein Suppositorium und knapp 40% führten eine eigenständige Injektion von Hydrocortison durch [39]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine Studie von White et al. mit 841 Studienteilnehmern. Obwohl 86% der Patienten mit einem Notfallset mit einem parenteralen Glucocorticoid ausgestattet waren, führten in der Notfallsituation lediglich

12% der Patienten eine selbstständige Glucocorticoid-Injektion durch. Zwei Drittel der Betroffenen verließen sich auf medizinisches Personal [44]. Dieser Umstand ist insofern alarmierend, als dass schnelles Handeln in dieser Situation nötig ist und viele Ärzte nicht ausreichend mit der NNI an sich bzw. der Nebennierenkrise im Speziellen vertraut sind [7, 23]. Tragischerweise wird immer wieder von Fällen berichtet, in denen nebenniereninsuffizienten Patienten bei drohender Nebennierenkrise die intravenöse Hydrocortison-Applikation im Krankenhaus/vom Notarzt verwehrt bzw. mit erheblicher Verzögerung verabreicht wurde [48, 49]. Diese Berichte und die beobachteten inadäquaten Dosisanpassungen verdeutlichen, welche enorme präventive Bedeutung der umfassenden Aufklärung und Schulung von nebenniereninsuffizienten Patienten zukommt. Allolio hat den Stellenwert und das Ziel der Schulung in einem Review zur akuten Nebennierenkrise folgendermaßen auf den Punkt gebracht: „*The well-informed patient (or his/her relative) guides the poorly informed health-care professional!*” [23].

1.3 Subjektive Krankheitswahrnehmung, Therapieadhärenz und Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen

Obwohl die Bedeutung der Hormonsubstitution mit Glucocorticoiden für Patienten mit chronischer NNI unumstritten ist, gibt es nur sehr wenige Untersuchungen zur tatsächlichen Therapieadhärenz. Eine kleine Studie aus Großbritannien zur Therapieadhärenz offenbart: Weniger als 15% der Studienteilnehmer nehmen ihre Glucocorticoide immer wie vom Endokrinologen verordnet ein. 85% der Patienten beschreiben einen gewissen Grad an Nonadhärenz [50]. Bei der großen Mehrheit der Patienten scheint die Substitutionstherapie mit Glucocorticoiden sehr negativ besetzt bzw. mit vielen Sorgen und Ängsten verbunden zu sein. So fürchten 55-80% nicht kalkulierbare Langzeitfolgen wie Gewichtszunahme, Glucocorticoid-induzierte Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen [22, 50, 51]. Viele Patienten mit NNI ängstigen sich davor, trotz etablierter Substitutionstherapie mit Glucocorticoiden eine akute Nebennierenkrise zu erleiden [50]. Zudem fühlt sich nur eine kleine Gruppe an Patienten in der Lage, eigenständige Dosisanpassungen vorzunehmen [22, 52]. Gleichwohl ist die überwiegende Mehrheit von der Notwendigkeit der Substitutionstherapie für ihre jetzige bzw. zukünftige Gesundheit überzeugt [50, 53]. Die

Beziehung zwischen der Überzeugung von der Therapie-Notwendigkeit und der Angst vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie die Auswirkungen auf die Adhärenz stellten Horne und Weinman bereits 1998 in einem Kosten-Nutzen-Modell dar. Übersteigen die Ängste vor Nebenwirkungen die Überzeugung, die Medikamente tatsächlich zu benötigen, so sinkt die Therapieadhärenz – und umgekehrt [54]. Des Weiteren zeigen sich über 60% der Studienteilnehmer unzufrieden mit den erhaltenen Informationen über mögliche Nebenwirkungen der Glucocorticoid-Therapie und Interaktionen mit anderen Medikamenten [50]. Dabei korreliert ein höherer Grad an Unzufriedenheit und Besorgtheit bezüglich der Hormonsubstitution mit einer niedrigeren Therapieadhärenz. Interessanterweise scheinen individuelle Überzeugungen und Vorstellungen bezüglich der verordneten Medikamente den größten Wert zur Vorhersage der Therapieadhärenz zu besitzen [54]. Dies deckt sich mit Erkenntnissen aus Studien bei anderen chronischen Erkrankungen, beispielsweise COPD [55-57]. Soziodemografische Faktoren hingegen scheinen nur eine untergeordnete Rolle zu spielen [50, 55]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine Studie aus den Niederlanden, die die Korrelation zwischen subjektiver Krankheitswahrnehmung bei Patienten mit NNI und der Überzeugung der Notwendigkeit der Glucocorticoid-Therapie untersuchte. Je stärker die Patienten von der Notwendigkeit überzeugt und je größer die Bedenken hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen waren, desto mehr Symptome wurden der Erkrankung NNI zugeschrieben und desto negativer war die subjektive Krankheitswahrnehmung. Darüber hinaus scheint die Angst vor Nebenwirkungen zugleich mit einer subjektiv geringer wahrgenommenen Therapiekontrolle verbunden zu sein [53].

1.4 Lebensqualität von Patienten mit Nebenniereninsuffizienz

Neben dem primären Therapieziel Überleben rückt zunehmend auch die Lebensqualität der betroffenen Patienten in den Blickpunkt der Behandlung. Allerdings wird Lebensqualität in der Literatur sehr unterschiedlich definiert. Lebensqualität hat viele Dimensionen – die gängigen Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität umfassen in der Regel emotionales, physisches und soziales Wohlbefinden [58, 59].

Für Patienten mit chronischer NNI belegen zahlreiche Studien Einschränkungen der Aktivität, der Vitalität, verminderte physische und emotionale Belastbarkeit und mehr

depressive Symptome verglichen mit der Allgemeinbevölkerung [11, 22, 28, 59-62]. Knapp zwei Drittel der Patienten fühlen sich aufgrund der NNI gesundheitlich beeinträchtigt [22]. Knapp 40% der Patienten müssen sich aufgrund der NNI beruflich verändern. 18,3% der Betroffenen sind aufgrund der Erkrankung arbeitsunfähig und berentet [11]. Diese Einschränkungen des täglichen Lebens zeigen sich unabhängig von Genese, Geschlecht, Alter und Komorbiditäten [28]. Ein Zusammenhang mit unphysiologischen Schwankungen des Cortisolspiegels hingegen wird vermutet [61]. Insbesondere Patienten mit einer supraphysiologischen Hydrocortison-Dosis in der Langzeittherapie (≥ 30 mg Hydrocortison pro Tag) scheinen unter einer reduzierten Lebensqualität zu leiden [28]. Interessanterweise konnte kein Unterschied zwischen den verschiedenen Glucocorticoid-Präparaten zur Hormonsubstitution (Hydrocortison, Cortisonacetat, Dexamethason, Prednison) festgestellt werden [28]. Zuletzt verglichen Quinkler et al. die konventionelle Hydrocortison-Therapie mit der Gabe von Plenadren[®]. Die Patienten unter konventioneller Hydrocortison-Therapie erzielten dabei signifikant schlechtere Lebensqualitäts-Scores verglichen mit der Plenadren[®]-Gruppe [63]. Das untermauert die Vermutung, dass es einen Zusammenhang zwischen reduzierter Lebensqualität und der unphysiologischen Substitutionstherapie mit Glucocorticoiden gibt. Eine signifikante Verbesserung unter Plenadren[®]-Einnahme konnte allerdings nicht gezeigt werden. Verschiedene Studien beschreiben zudem deutlich schlechtere Lebensqualitäts-Scores bei Frauen als bei Männern [40, 59, 64]. In diesem Zusammenhang wird immer wieder diskutiert, ob Frauen von einer Substitution mit Dehydroepiandrosteron (DHEA), einer Androgenvorstufe, profitieren. Denn die Nebennieren sind bei Frauen der Hauptort der Androgenproduktion – mit einem Peak zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Die Datenlage hierzu ist widersprüchlich. Einige Studien konnten, insbesondere für junge Frauen, eine (leichte) Verbesserung von Lebensqualitäts-, Depressions- und Angst-Scores zeigen [62, 65, 66]. Andere Studien beobachteten wiederum eine Verschlechterung von Angst-Scores und mentalem Wohlbefinden [11]. Ebenso konnte keine signifikante Verbesserung der, von vielen als sehr belastend empfundenen Fatigue und Adynamie, der eingeschränkten sexuellen Vitalität und der körperlichen Belastbarkeit gezeigt werden [62, 66, 67].

1.5 Patientenschulungen

Es ist allgemein anerkannt, dass insbesondere bei chronischen Erkrankungen, wie es auch die NNI ist, die Einbeziehung der Patienten in die Behandlung eine entscheidende Rolle spielt. Ein geeignetes und vielfach angewandtes Instrument hierfür sind interaktive, multimodale Patientenschulungen. Moderne Schulungskonzepte beruhen auf vier Säulen: Vermittlung von Wissen, Einübung praktischer Fertigkeiten, Thematisierung subjektiver (Krankheits-)Einstellungen und Förderung der Motivation [68]. Die Auseinandersetzung sowie der Erwerb dieser Kompetenzen werden als Empowerment bezeichnet. Der Patient wird so zum Experten seiner Erkrankung, kann gleichberechtigt an Therapieentscheidungen teilhaben und ist darüber hinaus in der Lage, seine chronische Erkrankung eigenständig zu managen (sogenannte proximale Ziele nach Faller et al.). Im Verlauf erhofft man sich auf diese Weise nicht nur eine Steigerung des Therapieerfolgs, sondern auch eine generelle Verbesserung der Lebensqualität (sogenannte distale Ziele nach Faller et al.) [68, 69]. Dabei scheint das Erreichen der proximalen Ziele ein wichtiger Prädiktor für das Erreichen der distalen Ziele zu sein [70].

Für eine Reihe von chronischen Erkrankungen, wie Asthma bronchiale, Diabetes mellitus und chronische Herzinsuffizienz wurden schon früh positive und anhaltende Effekte nach Teilnahme an einer Patientenschulung beschrieben: etwa die Zunahme von Wissen, Selbstwirksamkeit und Motivation, (Erfahrungs-) Austausch mit anderen Betroffenen, Abnahme von depressiven Symptomen und Steigerung der Lebensqualität [69, 71-73]. Für Diabetes-Patienten konnte zudem ein Zusammenhang zwischen der Teilnahme an einer Patientenschulung und einer Abnahme der Hospitalisierungsrate bzw. der ambulanten Arztkontakte beobachtet werden. Somit scheinen Patientenschulungen nicht nur positive Effekte für den einzelnen Patienten, sondern auch für die gesamtgesellschaftlichen Gesundheitskosten mit sich zu bringen [74].

Für die NNI ist die Datenlage zu Patientenschulungen äußerst überschaubar. Bislang gibt es zu diesem Thema nur eine einzige Publikation aus den Niederlanden, welche nach Schulung einen Wissenszuwachs hinsichtlich der Erkrankung NNI an sich und Dosisanpassungen sowie eine bessere Versorgung mit Notfallausrüstung beobachten konnte [75]. Allerdings handelt es sich hierbei um eine monozentrische Erhebung ohne standardisiertes Schulungsprogramm. In Deutschland hat die Arbeitsgruppe

„Patientenschulung NNI“ der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie hingegen ein nationales Schulungsprogramm entwickelt, das Patienten in Kleingruppen über ihre Erkrankung (Genese, Symptome) und die Therapie der NNI aufklärt. Intention ist, Patienten mit NNI für Anzeichen und Symptome einer beginnenden oder manifesten Nebennierenkrise zu sensibilisieren. Neben einer theoretischen Schulung in der Dosisanpassung von Hydrocortison und dem richtigen Verhalten in Belastungssituationen erfolgen praktische Übungen in der Eigeninjektion von Hydrocortison. Eine multizentrische, prospektive Studie hat die Einführung dieser standardisierten Patientenschulung begleitet und evaluiert. Die Daten zeigen einen signifikanten und nachhaltigen Wissenszuwachs, sowie eine Zunahme der Selbstsicherheit im Umgang mit Dosisanpassungen und dem Verhalten in Notfallsituationen [76].

1.6 Relevanz der Arbeit

Alles in allem ist die NNI eine seltene chronische Erkrankung, deren Therapie nach wie vor sowohl für die betroffenen Patienten als auch die behandelnden Ärzte eine besondere Herausforderung darstellt. Dies gilt insbesondere für die optimale Dosiseinstellung mit dem Versuch, die Cortisol-Sekretion möglichst physiologisch nachzuahmen. Da sowohl die Über- als auch Untersubstitution mit Glucocorticoiden mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden sind, kommt der Therapieadhärenz der Patienten eine entscheidende – überlebenswichtige – Rolle zu. Aktuelle Studien offenbaren, dass es trotz etablierter Therapieschemata noch immer Hindernisse in der Therapie der NNI zu geben scheint. Es wurden bereits mehrere mögliche Faktoren identifiziert, darunter Unzufriedenheit mit erhaltenen Informationen, Sorgen und Ängste hinsichtlich der Glucocorticoid-Substitution und negative Krankheitswahrnehmung. Allerdings gibt es hierzu bislang in der Literatur nur Publikationen mit kleinen Fallzahlen. Die Situation der Patienten in Deutschland diesbezüglich, ist bisher nicht untersucht. Die Studienlage deutet jedoch daraufhin, dass es notwendig ist, zur Vermeidung einer Nonadhärenz und Steigerung der Patientenzufriedenheit und Sicherheit im Umgang mit der Glucocorticoid-Substitution umfangreicher auf oben genannte Hindernisse einzugehen und die Aufklärung zu intensivieren. Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie hat ein multimodales

Schulungsprogramm entwickelt, das Patienten Wissen über die NNI an sich vermittelt, sowie theoretisch und praktisch für das Verhalten in Notfallsituationen schult. Ob es darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen Patientenschulung und Therapieadhärenz, subjektiver Krankheitswahrnehmung sowie Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen gibt, wurde bislang nicht untersucht.

2. Fragestellungen

In einer Querschnittstudie sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

1. Wie nehmen Patienten mit NNI ihre Erkrankung wahr?
2. Wie nehmen Patienten mit NNI ihre Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“ wahr?
3. Wie zufrieden sind Patienten mit NNI über die erhaltenen Informationen
 - a. zur Erkrankung an sich?
 - b. zur Substitutionstherapie?
4. Wie beschreiben Patienten mit NNI ihre Therapieadhärenz?
5. Wie beschreiben Patienten mit NNI ihr Selbstmanagement von Belastungssituationen?

In einer longitudinalen Erhebung sollen zusätzlich zu oben genannten Fragestellungen folgende Zusammenhänge untersucht werden:

6. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung und der Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen zur Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“ bei Patienten mit NNI?
 - Hypothese 1: *Die Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung erhöht die Zufriedenheit mit der Substitutionstherapie.*

7. Besteht ein Unterschied in der Wahrnehmung der Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“ vor vs. nach Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung?
- *Hypothese 2: Nach Schulung weisen Patienten mit NNI ein geringeres Maß an Sorgen und Ängsten hinsichtlich Langzeitfolgen der Substitutionstherapie auf als vor Schulung.*
8. Besteht ein Unterschied
- a. in der Therapieadhärenz
 - b. im Selbstmanagement von Belastungssituationen
- vor vs. nach Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung?
- *Hypothese 3: Nach Schulung weisen Patienten mit NNI ein höheres Maß an Therapieadhärenz (3a) und an Selbstmanagement (3b) auf als vor Schulung.*
9. Besteht ein Unterschied in der Lebensqualität von Patienten mit NNI vor vs. nach Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung?
- *Hypothese 4: Nach der Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung weisen Patienten mit NNI höhere Lebensqualitäts-Werte auf als vor Schulung.*

3. Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Beobachtungsstudie wurde als kombinierte Querschnitt- und Längsschnittstudie konzipiert. Hintergrund dieser Zweiteilung war zum einen der Wunsch nach einer Status-quo-Erhebung hinsichtlich Therapieadhärenz, subjektiver Krankheitswahrnehmung und Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen. Dazu sollten einmalig alle am Schwerpunkt Endokrinologie der Universitätsklinik Würzburg angebotenen chronischen NNI-Patienten im Rahmen einer monozentrischen Querschnittstudie befragt werden.

Zusätzlich sollten die Zusammenhänge zwischen der Teilnahme an einer standardisierten NNI-Schulung und oben genannten Aspekten im Rahmen einer Längsschnittstudie untersucht werden. Diese sah eine Befragung vor und nach (6-9 Monate) Schulungsteilnahme vor. Um den Einfluss lokaler Faktoren, wie Schulungsort und Schulungspersonal, zu minimieren und um die Fallzahl zu erhöhen, wurde die Longitudinalstudie multizentrisch durchgeführt. Bei den beteiligten Studienzentren handelte es sich um die endokrinologischen Abteilungen der Universitätskliniken Berlin (Charité), Frankfurt und Rostock, der Helios-Klinik Schwerin sowie um zwei Facharztpraxen in Berlin-Charlottenburg und Oldenburg. Alle Zentren nahmen am nationalen Schulungsprogramm NNI teil und waren von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie zertifiziert.

Das Studienvorhaben wurde bei Clintrials.gov (Nr.: **NCT03399383**) registriert und es lag ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Würzburg vor (EK-Nr.: **163/16**).

3.2 Studienteilnehmer

3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien mussten für die Studienteilnahme erfüllt sein: Volljährigkeit, schriftliche Einwilligungserklärung vorhanden sowie das Vorliegen einer chronischen primären, sekundären oder iatrogenen NNI unter etablierter Substitutionstherapie. Minderjährige und nicht-einwilligungsfähige Patienten wurden

von der Studie ausgeschlossen. In der Längsschnittstudie waren zudem Patienten ausgeschlossen, die bereits im Vorfeld an einer standardisierten Patientenschulung teilgenommen hatten.

3.2.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer begann im Oktober 2016. Für die Querschnittstudie wurden 446 Patienten mit chronischer NNI, die zu diesem Zeitpunkt am Schwerpunkt Endokrinologie der Uniklinik Würzburg angebunden waren, postalisch kontaktiert und zur Studienteilnahme eingeladen. Parallel wurden alle Patienten, die für eine Patientenschulung angemeldet waren, telefonisch kontaktiert und über die Studie informiert. Bei Interesse wurden die Studienunterlagen per Post bzw. Email übermittelt.

Die versendeten Studienunterlagen beinhalteten jeweils:

- ein Anschreiben
- eine ausführliche Patienteninformation mit Aufklärung über die Studienteilnahme sowie Kontaktinformationen
- den Querschnitt- bzw. Längsschnittfragebogen
- eine Einwilligungserklärung
- einen frankierten Rücksendeumschlag.

Patienten, die durch die Querschnittstudie erstmalig auf die NNI-Schulung aufmerksam wurden und sich daraufhin in der endokrinologischen Ambulanz in Würzburg für eine Schulung anmeldeten, wurden eingeladen, zusätzlich an der Längsschnittstudie teilzunehmen. In diesen Fällen wurde den entsprechenden Patienten die Erweiterung zum Querschnittfragebogen postalisch zugestellt. Ebenso wurden Schulungsteilnehmer, die bis dato nicht im Würzburger NNI-Patientenkollektiv verzeichnet waren, zur Teilnahme an der Querschnittstudie eingeladen.

Bei Unklarheiten bzw. Rückfragen war jederzeit eine Kontaktaufnahme per Telefon oder Email möglich. Die Studienteilnahme konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Die Datenerhebung endete im Dezember 2018. Alle vollständigen

Antworten, das heißt unterschriebene Einwilligungserklärung plus ausgefüllter Fragebogen, wurden in die Studie aufgenommen.

Für die Querschnittstudie konnte eine Rücklaufquote von 61% erzielt werden. Eine schematische Übersicht der Rekrutierung für die Querschnittstudie kann Abbildung 1 entnommen werden.

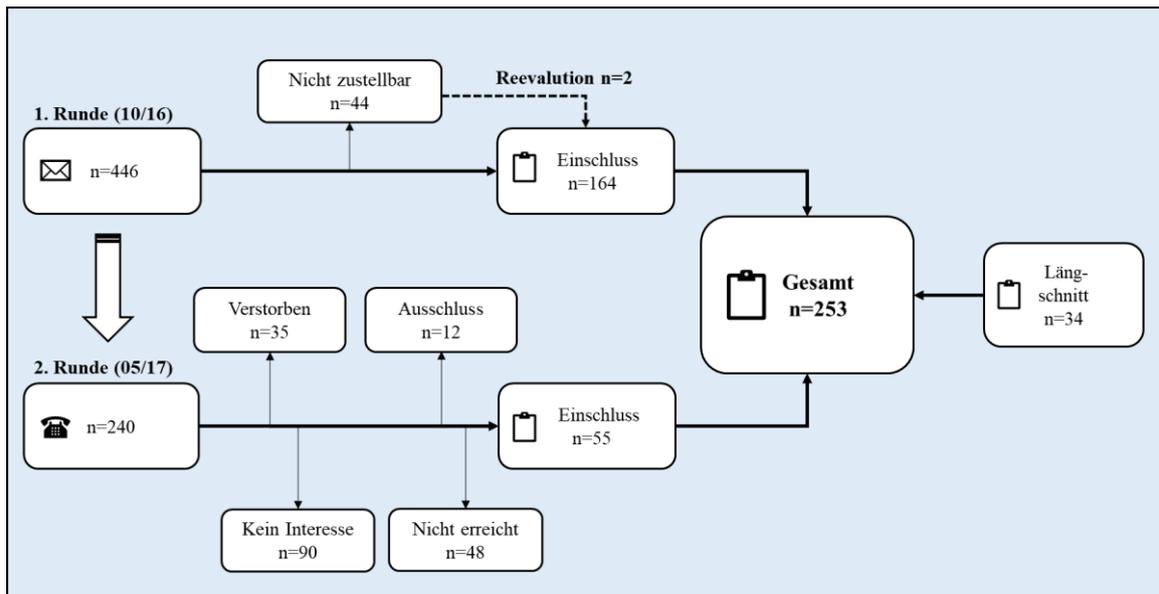


Abbildung 1: Ablauf der Patientenrekrutierung Querschnittstudie

34 Teilnehmer der Längsschnittstudie, die zuvor nicht im Würzburger NNI-Patientenkollektiv verzeichnet waren, erklärten sich auch zur Teilnahme an der Querschnittstudie bereit. 3 Teilnehmer der Querschnittstudie wurden durch den Fragebogen auf die Patientenschulung aufmerksam und nahmen in der Folge zusätzlich an der Längsschnittstudie teil. Dadurch ergab sich eine leichte Überschneidung zwischen den Studienteilnehmern der Querschnitt- und Längsschnittstudie (n=37).

In die Längsschnittstudie wurden insgesamt 143 Patienten eingeschlossen. 130 Patienten haben den gesamten Studienablauf durchlaufen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Längsschnittstudie – Darstellung der lokalen Rekrutierung und des Studienverlaufs in den einzelnen Studienzentren

Beteiligte Studienzentren	1. Fragebogen n	2. Fragebogen n	Ausschluss n	Lost to follow-up
Würzburg	48	46	2*	-
Rostock	8	7	1*	-
Oldenburg	14	11	-	3
Berlin – Charité	28	23	1**	4
Berlin – Praxis	25	24	-	1
Frankfurt	16	15	-	1
Schwerin	4	4	-	-
Gesamt	143	130	4	9

*Erholung der corticotropen Achse, **verstorben

3.3 Studienablauf Längsschnittstudie

Der Studienablauf sah eine Befragung **vor und nach** (6-9 Monate) Patientenschulung vor (Abbildung 2).

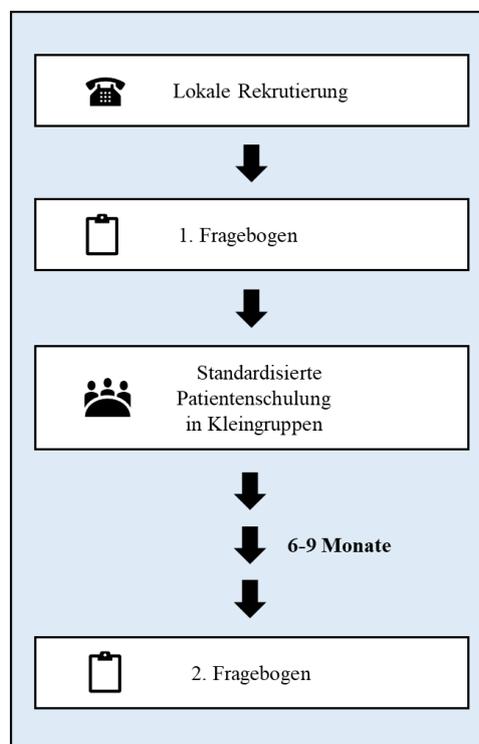


Abbildung 2: Studienablauf der Längsschnittstudie

3.4 Messverfahren

Die vorliegende Querschnitt- und Längsschnittstudie wurde als Fragebogenstudie konzipiert. Querschnitt- und Längsschnittfragebogen basierten auf NNI-spezifischen Modifikationen folgender Fragebögen:

- Einzelfragen zur subjektiven Wahrnehmung der NNI, orientiert an Chapman et al. [50]
- *Beliefs about Medicines Questionnaire* (BMQ), © Rob Horne
- *Satisfaction with Information about Medicines Scale* (SIMS), © Rob Horne
- *Medication Adherence Report Scale* (MARS), © Rob Horne

Zum Zeitpunkt der Erstellung des Fragebogens gab es bereits von Mahler et al. Übersetzungen der oben genannten Fragebögen (BMQ-D, SIMS-D, MARS-D) mit Testung der Hauptgütekriterien [77-79]. Da es noch keine deutsche Übersetzung der NNI-spezifischen Versionen der drei Fragebögen gab, erstellten wir diese mit freundlicher Genehmigung von Rob Horne selbst. Um die interne Konsistenz zu bestimmen, wurde Cronbachs alpha berechnet.

Für die Längsschnittstudie wurde der Fragebogen um zwei weitere Tests erweitert:

- *Addison's disease-specific Questionnaire* (AddiQol), © K. Lovas [80]
- Angstskala der *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), © Verlag H. Huber 1995, 82587-0

Subjektive Krankheitswahrnehmung

Die subjektive Krankheitswahrnehmung wurde anhand von fünf Items erfasst. Vier davon in Anlehnung an Chapman et al., bspw. „Was glauben Sie, wie sehr Ihr derzeitiger Gesundheitszustand Ihre Lebensweise beeinflusst?“ [50]. Das Antwortformat war auf einer Skala von 0-10 gegeben (0 = kein Einfluss bis 10 = stark beeinträchtigt). Ergänzt wurde das Item „Glauben Sie, dass andere Erkrankungen Ihre Lebensweise stärker beeinflussen als die Nebenniereninsuffizienz?“. Das Antwortformat war auf einer Skala von 0-10 gegeben (0 = überhaupt nicht bis 10 = voll und ganz, andere Erkrankungen beeinflussen mich stärker als die NNI). Die Auswertung erfolgte auf Einzelitemebene.

Unter die subjektive Krankheitswahrnehmung wurden zudem in Anlehnung an den Original-Fragebogen von Chapman et al. acht Items zum Einfluss der NNI auf das Leben der Patienten subsumiert. Zum Beispiel: „Meine Medikation zur Behandlung der NNI beeinträchtigt mein soziales Leben (Bspw. Ausgehen, Freunde und Verwandte treffen)“ [50]. Das Antwortformat war eine fünfstufige Likert-Skala mit den Stufen 1 = minimal, 2 = leicht, 3 = mittel, 4 = stark und 5 = sehr stark. Die Auswertung erfolgte auf Einzelitemebene.

Subjektive Wahrnehmung der Substitutionstherapie

Mit dem NNI-modifizierten *Beliefs about Medicines Questionnaire* (BMQ, © Rob Horne) wurde anhand zweier Subskalen die subjektive Wahrnehmung der Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“ erfasst:

- *Necessity*-Subskala (5 Items): Überzeugung der Patienten hinsichtlich der Notwendigkeit der Substitutionstherapie
- *Concerns*-Subskala (12 Items): Sorgen und Ängste hinsichtlich der Glucocorticoid-Substitution

Die *Necessity*-Subskala entsprach der Originalversion, die unter anderem folgendes Item enthielt: „Mein aktueller Gesundheitszustand ist von diesem Medikament abhängig“. Die *Concerns*-Subskala setzte sich aus sechs BMQ-*Concerns* Original-Items (bspw. „Die Einnahme dieses Medikaments bereitet mir Sorgen“) und sechs weiteren NNI-modifizierten Items zusammen (bspw. „Ich habe Angst, trotz Einnahme dieses Medikaments eine akute Nebennierenkrise zu entwickeln“).

Das Antwortformat war jeweils eine fünfstufige Likert-Skala mit den Stufen 5 = trifft voll zu, 4 = trifft überwiegend zu, 3 = teils-teils, 2 = trifft überwiegend nicht zu, 1 = trifft überhaupt nicht zu. Die Punkte der einzelnen Subskalen wurden addiert und durch die Anzahl der Items dividiert. Auf diese Weise konnten Scores zwischen 1-5 erreicht werden. Dabei galt: Je höher der Score, desto größer die Überzeugung, was die Notwendigkeit der Substitutionstherapie anging und desto größer Sorgen und Ängste bezüglich der Glucocorticoid-Substitution. Die interne Konsistenz war hoch, mit

Cronbachs alpha = 0,80 für die *Necessity*-Subskala und Cronbachs alpha = 0,87 für die *Concerns*-Subskala.

Zusätzlich wurden an dieser Stelle acht weitere NNI-spezifische Aussagen ergänzt (fünf Items in Anlehnung an den Original-Fragebogen von Chapman et al. [50], drei Items von uns neu erstellt). Die Auswertung erfolgte auf Einzelitemebene. Neu ergänzt wurde beispielsweise das Item: „Durch die Einnahme des Medikaments habe ich wieder dieselbe Lebensqualität wie vor Beginn der Erkrankung Nebenniereninsuffizienz“.

Inwieweit praktische Probleme bezüglich der Medikamenteneinnahme bestanden und diese Einfluss auf den Alltag von Patienten mit NNI hatten, wurde anhand fünf weiterer Items, orientiert an den Original-Fragebogen von Chapman et al., erhoben. Beispielsweise: „Meine Medikation zur Behandlung der NNI beeinträchtigt mein soziales Leben (bspw. Ausgehen, Freunde und Verwandte treffen)“ [50]. Das Antwortformat war eine fünfstufige Likert-Skala mit den Stufen 1 = minimal, 2 = leicht, 3 = mittel, 4 = stark und 5 = sehr stark erhoben. Die Auswertung erfolgte auf Einzelitemebene.

Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen

Der *Satisfaction with Information about Medicines Scale* (SIMS, © Rob Horne) ist ein valides und reliables Messverfahren zur Ermittlung der Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen über verordnete Medikamente [81]. Mithilfe des NNI-modifizierten SIMS wurde anhand zweier Subskalen untersucht, wie gut sich die Patienten speziell über die verordnete Substitutionstherapie zur Behandlung der NNI aufgeklärt fühlten.

- *Action and Usage*-Subskala: Anwendung und Wirkung der Medikamente
(9 Original-Items plus ein NNI-spezifisches Item)
- *Potential Problems*-Subskala: Mögliche Probleme mit der Substitutionstherapie
(6 Original-Items plus drei NNI-spezifische Items)

Es waren fünf Antwortmöglichkeiten gegeben: 1 = zu umfangreich, 2 = genau richtig, 3 = zu wenig, 4 = keine Informationen erhalten, 5 = Info überflüssig/ nicht nötig. Die Auswertung erfolgte, indem die Antwortmöglichkeiten „genau richtig“ und „keine Info nötig“ als „zufrieden“ (= 0 Punkte) und die übrigen Antwortmöglichkeiten als „unzufrieden“ (= 1 Punkt) klassifiziert wurden. Die Punkte wurden zum jeweiligen

Subscore addiert. Je niedriger die Gesamtpunktzahl, desto größer die Zufriedenheit. Die interne Konsistenz war hoch, mit Cronbachs alpha = 0,84 für die *Action and Usage*-Subskala und Cronbachs alpha = 0,89 für die *Potential Problems*-Subskala.

Zusätzlich wurden in Anlehnung an den Original-Fragebogen von Chapman et al. Fragen zur Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen zur Erkrankung NNI an sich und Notfallsituationen (Bedeutung, Ursachen und Symptome der NNI, Notfallsituationen, Unerlässlichkeit und Aufbewahrung der Notfallkarte und Notfallset) ergänzt [50]. Analog zum SIMS war das Antwortformat 1 = zu umfangreich, 2 = genau richtig, 3 = zu wenig, 4 = keine Informationen erhalten, 5 = Info überflüssig/nicht nötig. Die Antwortmöglichkeiten „genau richtig“ und „keine Info nötig“ wurden als „zufrieden“ klassifiziert und auf Einzelitemebene ausgewertet.

Therapieadhärenz

Der NNI-modifizierte *Medication Adherence Report Scale* (MARS, © Rob Horne) setzte sich aus acht Items zusammen, die den Umgang der NNI-Patienten mit ihrem verordneten Cortison-Präparat zur Substitutionstherapie evaluierten. Die Items ließen sich zwei Subskalen zuordnen:

- Adhärenz hinsichtlich der Dosierung (Itembeispiel: „Ich nehme weniger ein als verordnet“)
- Adhärenz hinsichtlich des Timings (Itembeispiel: „Ich nehme meine Tablette/n zu einer anderen Tageszeit ein als verordnet“)

Das Antwortformat war eine fünfstufige Likert-Skala mit den Stufen 1 = immer, 2 = oft, 3 = manchmal, 4 = selten, 5 = nie. Die Items beider Subskalen wurden zu einem Gesamtscore (mindestens 8, maximal 40 Punkte) addiert. Dabei galt: Je höher der Gesamtscore, desto höher die (subjektive) Therapieadhärenz. Analog zu Chapman et al. wurden die Patienten mit mehr als 32 Punkten als stark adhärenz bezeichnet, die Patienten mit 32 oder weniger Punkten als gering adhärenz [50]. Die interne Konsistenz war akzeptabel, mit Cronbachs alpha = 0,66.

Zudem wurde in Anlehnung an den Original-Fragebogen von Chapman et al. das Item „Ich kontrolliere, dass ich meine „Cortison“-Tablette/Tabletten zum richtigen Zeitpunkt und in der verordneten Dosierung einnehme“ mit oben aufgeführtem Antwortformat ergänzt [50]. Die Auswertung erfolgte auf Einzelitemebene.

Selbstmanagement von Belastungssituationen

Zur genaueren Evaluation der selbstständigen Dosisanpassung in Belastungssituationen (Sport, psychischer Stress) wurden in Anlehnung an den Original-Fragebogen von Chapman et al. weitere Items diesbezüglich im Fragebogen ergänzt [50]:

- „Vor körperlicher Betätigung nehme ich eine Extra-Dosis meines Cortison-Präparats“
- „Vor Situationen, die mir Angst bereiten, nehme ich eine Extra-Dosis meines „Cortison-Präparats“

Das Antwortformat war eine fünfstufige Likert-Skala mit den Stufen „immer“, „oft“, „manchmal“, „selten“ und „nie“. Die Auswertung erfolgte auf Einzelitemebene.

- „Ich bin mir sicher, meine Dosis bei Stress/Infektion/etc. angemessen anpassen zu können“
- „Ich weiß, was ich im Falle einer akuten Nebennierenkrise zu tun habe“

Das Antwortformat war eine fünfstufige Likert-Skala mit den Stufen 1 = trifft voll zu, 2 = trifft überwiegend zu, 3 = teils-teils, 4 = trifft überwiegend nicht zu und 5 = trifft überhaupt nicht zu. Die Auswertung erfolgte auf Einzelitemebene.

- „Was glauben Sie, wie viel Kontrolle Sie über Ihre Krankheit Nebenniereninsuffizienz haben?“

Das Antwortformat war eine 11-stufige Skala mit 0 = keine Kontrolle bis 10 = volle Kontrolle. Die Auswertung erfolgte auf Einzelitemebene.

Lebensqualität von Patienten mit chronischer NNI

Zur Untersuchung der Lebensqualität wurde der *Addison's disease-specific Questionnaire* (AddiQol), ein valider Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von NNI-Patienten verwendet. Dieser zeigt eine hohe Korrelation mit dem *SF-36* und dem *Psychological General Well Being Index* [59]. Die 36 Items des AddiQol schließen physische, psychische und soziale Dimensionen ein und umfassen zwei Kategorien von Aussagen [80]:

- Positiv-Aussagen, bspw. „Ich fühle mich tagsüber fit und aktiv“
- Negativ-Aussagen, bspw. „Meine Arbeitsfähigkeit ist eingeschränkt“

Es gab sechs Antwortmöglichkeiten. Bei den Positiv-Aussagen ergab die Antwortmöglichkeit „nie“ einen Punkt, „sehr selten“ und „manchmal“ 2 Punkte, „häufig“ und „sehr oft“ 3 Punkte und die Antwortmöglichkeit „immer“ 4 Punkte. Bei den Negativ-Aussagen war es spiegelbildlich. Die einzelnen Punkte wurden zu einem Gesamtscore addiert. Um die Ergebnisse des AddiQol mit der Literatur vergleichen zu können, orientierten wir uns bei der Auswertung an Oksnes et al. Diese kürzten den ursprünglichen AddiQol nach der Validierung auf 30 Items. Zudem konnten sie zeigen, dass die Fatigue-Subskala, auch AddiQol-8 genannt, eine reliable Kurzform des AddiQol darstellt [59]. Im Gesamtscore konnten 30-120 Punkte, in der Fatigue-Subskala 8-32 Punkte erreicht werden. Dabei galt: Je höher der Score, desto höher die gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. bezogen auf die Fatigue-Skala desto höher das subjektive Energielevel. Die interne Konsistenz war exzellent, mit Cronbachs alpha = 0,95 für den AddiQol-Gesamtscore und Cronbachs alpha = 0,90 für die Fatigue-Subskala.

Um herauszustellen, ob sich generell eher ängstliche Patienten freiwillig zu Schulungs- und Studienteilnahme meldeten, wurde die Angstskaala der *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS, © Verlag H. Huber 1995, 82587-0) integriert. Es gab 7 Items, die sich zwei Kategorien von Aussagen zuordnen ließen:

- Negativ-Aussagen, bspw. „Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf“
- Positiv-Aussagen, bspw. „Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen“

Das Antwortformat war eine vierstufige Skala mit den Stufen 0 = überhaupt nicht, 1 = gelegentlich, 2 = ziemlich oft und 3 = sehr oft. Bei den Positiv-Aussagen war die

Punkteverteilung umgekehrt (0 = sehr oft bis 3 = überhaupt nicht). Die einzelnen Punkte wurden zu einem Gesamtscore addiert. Der Angstwert galt als positiv bei ≥ 11 Punkten. Bei ≤ 7 Punkten wurde er als negativ gewertet. Die interne Konsistenz war gut, mit Cronbachs alpha = 0,86.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung des Patientenkollektivs wurden darüber hinaus Angaben zu Alter, Geschlecht, Genese der NNI, Krankheitsdauer, aktuellem Therapieschema (welches Glucocorticoid, welche tägliche Gesamtdosis) und weiteren endokrinologischen und nicht-endokrinologischen Komorbiditäten abgefragt. Im Hinblick auf die lebensbedrohlichen Nebennierenkrisen interessierte uns, ob die Patienten ein Notfallset und -ausweis besaßen, ob sie bereits an einer standardisierten NNI-Schulung teilgenommen hatten und wie oft sie sich im vergangenen Jahr selbst Hydrokortison injizieren mussten bzw. wie oft sie aufgrund einer akuten Nebennierenkrise im Krankenhaus waren.

Zudem interessierte uns, unter welchen Symptomen die Studienteilnehmer aktuell litten. Analog zu dem Original-Fragebogen von Chapman et al. wurden die folgenden Symptome abgefragt (ja/nein): Müdigkeit, Schmerzen, Schwächegefühl, Gewichtsverlust, Erschöpfung, Schwindel/ Benommenheit, Infektanfälligkeit, Depression, Appetitverlust, Bauchschmerzen, Übelkeit, Salzhunger, Schlafstörungen, Konzentrations-schwierigkeiten und Gewichtszunahme. Falls „ja“ sollten die Patienten einschätzen, wie stark die Ausprägung (1 = sehr leicht, 2 = leicht, 3 = mäßig, 4 = stark, 5 = sehr stark) und was ihrer Meinung nach Ursache der Symptome (NNI, Medikamente, beides, keines von beiden) war [50]. Da ein großer Teil der Studienteilnehmer keine Angaben zum Grad der Ausprägung der Symptome und zur Ursache machte, wurde lediglich die Häufigkeit der Symptome ausgewertet.

3.5 Datenauswertung

Alle Fragebögen wurden am Schwerpunkt Endokrinologie der Universitätsklinik Würzburg ausgewertet. Die Antworten wurden hierzu zunächst pseudonymisiert in einer elektronischen Datenbank erfasst und anschließend primär deskriptiv ausgewertet. Für die statistische Analyse wurde das Programm *IBM SPSS Statistics 25* verwendet. Deskriptive Daten wurden als Median und Spannweite oder Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STABW) angegeben. Gruppenvergleiche erfolgten mittels Mann-Whitney-U-Test für metrische Daten und mittels Chi-Quadrat-Test für kategorische Daten. Die Scores wurden graphisch mittels Q-Q-Plots auf Normalverteilung getestet. Ausreißer wurden auf Plausibilität überprüft. Für den Vergleich einzelner Scores vor vs. nach Schulungsteilnahme wurden in erster Linie t-Tests bzw. bei verteilungsfreien Daten zusätzlich asymptotische Wilcoxon-Tests durchgeführt. Um eine Vergleichbarkeit mit bereits publizierten Daten zu ermöglichen, wurden immer MW und STABW angegeben. Es wurde eine α -Adjustierung nach Bonferoni-Holm durchgeführt. Korrelationen zwischen SIMS, BMQ, MARS, AddiQol und HADS wurden mittels Korrelation nach Pearson ermittelt. Mittels Regressionsanalyse wurde untersucht, welche Variablen unabhängig mit dem Schulungserfolg assoziiert sind. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$. Die graphische Darstellung der Daten erfolgte mit Microsoft PowerPoint.

4. Ergebnisse

4.1 Querschnittstudie

Stichprobenbeschreibung

Von den 253 Teilnehmern der Querschnittstudie waren 43% (n=108) männlich und 57% (n=145) weiblich. Das mediane Alter betrug 54 Jahre (Spannweite 18–86 Jahre). 56% (n=142) litten an einer primären NNI, 40% (n=101) an einer sekundären NNI und 4% (n=10) an einer tertiären NNI. Die mediane Krankheitsdauer lag bei 12 Jahren (Spannweite 0–57 Jahre). Die mediane Hydrocortison-Äquivalenzdosis betrug 20 mg/Tag (Spannweite 5–60 mg/Tag, Tabelle 2). Am häufigsten wurde Hydrocortison zur Glucocorticoid-Substitution verordnet (85%, n=214). Weitere therapiespezifische Aspekte können Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 2: Patientencharakteristika der Querschnittstudie

	Median (Spannweite)
Alter	54 Jahre (18–86 Jahre)
Krankheitsdauer	12 Jahre (0–57 Jahre)
Hydrocortison-Äquivalenzdosis	20 mg/Tag (5–60 mg/Tag)

Tabelle 3: Therapiespezifische Aspekte der Querschnittstudie

	n (%)
Therapieschema	
Hydrocortison	214 (85)
Prednisolon	7 (3)
Plenadren ©*	29 (11,5)
Dexamethason	2 (1)
Cortisonacetat	1 (0,5)
Notfallausweis	248 (98)
Notfallset	203 (82)
Teilnahme Patientenschulung	94 (37)
Mitglied Selbsthilfegruppe	40 (16)

*Hydrocortison-Präparat mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Die mediane Anzahl an Gesamt-Komorbiditäten lag bei 2 (Spannweite 0–8). 65% der Studienteilnehmer (n=162) litten zusätzlich unter weiteren endokrinologischen Komorbiditäten. Am häufigsten war mit 42% (n=105) eine Hypothyreose. Nicht-endokrinologische Komorbiditäten lagen bei 79% (n=199) vor. Führend waren mit 46% (n=115) Erkrankungen des Skelettsystems.

Müdigkeit (73%, n=179) und Erschöpfung (63%, n=148) dominierten das klinische Beschwerdebild (Abbildung 3).

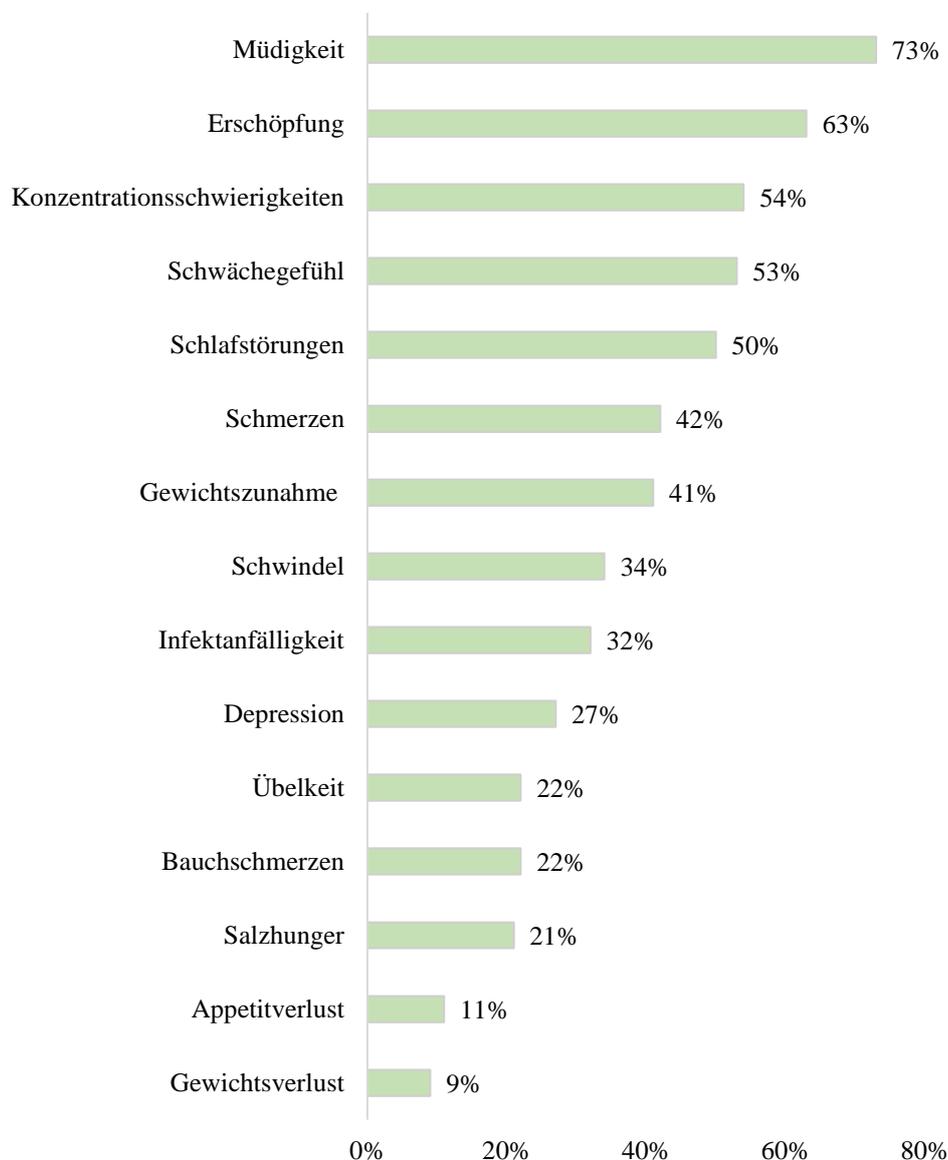


Abbildung 3: Symptome der Nebenniereninsuffizienz

Subjektive Wahrnehmung der Nebenniereninsuffizienz

Fragestellung 1 betraf die subjektive Wahrnehmung der Nebenniereninsuffizienz.

Die Fragen hierzu wurden interindividuell sehr unterschiedlich beantwortet. Das Antwortformat war eine Punkteskala mit den Stufen 0=überhaupt nicht bis 10=sehr stark. Die Spannweite reichte bei allen Fragen von 0 bis 10. Der Median lag bei den Fragen „Machen Sie sich Sorgen um Ihre Gesundheit?“ und „Was glauben Sie, wie sehr Ihr derzeitiger Gesundheitszustand Ihre Lebensweise beeinflusst?“ bei 5. Bei der Frage „Wie sehr beeinflusst Ihr Gesundheitszustand Sie emotional?“ lag der Median bei 4. Die Studienteilnehmer zeigten sich deutlich überzeugt davon, dass die Substitutionstherapie ihren Gesundheitszustand verbesserte, der Median lag bei 9 (Abbildung 4).

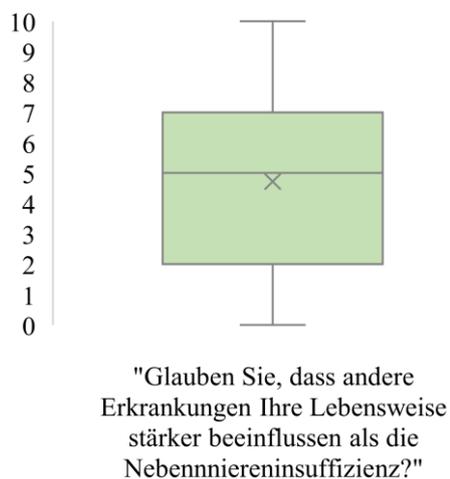
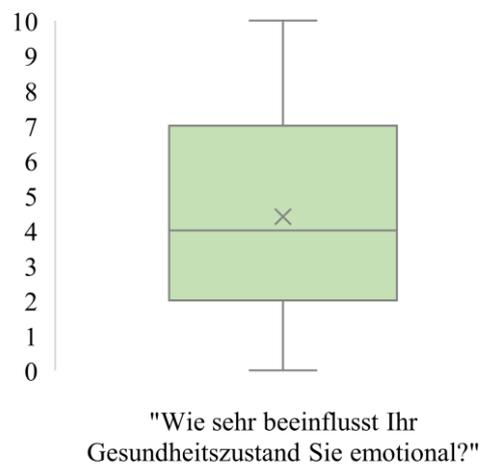
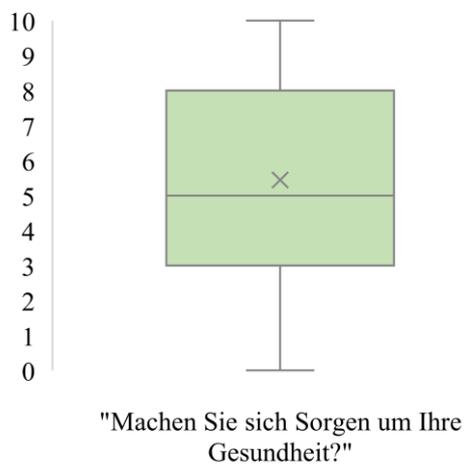
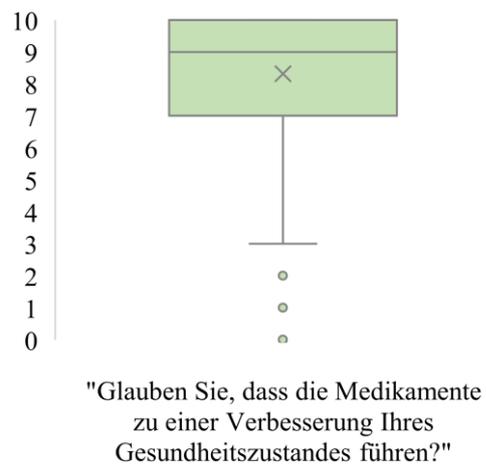
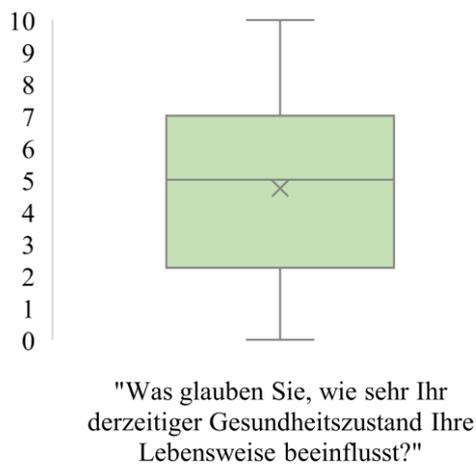


Abbildung 4: Darstellung der subjektiven Krankheitswahrnehmung als Kastengrafiken (Kreuz=Mittelwert, Linie=Median, Kasten=Interquartilsbereich, Whisker=Minimum/Maximum, Punkte=Ausreißer). Das Antwortformat war eine Punkteskala mit den Stufen 0=überhaupt nicht bis 10=sehr stark.

29% der Studienteilnehmer nahmen die NNI als Einschränkung bei körperlicher Betätigung wahr. 25% der Patienten fühlten sich durch die NNI in ihrem Arbeitsleben, beim Reisen und in ihrem Liebesleben „stark“ oder „sehr stark“ beeinträchtigt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Wahrnehmung des Einflusses der Nebenniereninsuffizienz auf das Leben der Studienteilnehmer

Mein Gesundheitszustand ...	„stark“, „sehr stark“ (%)
... schränkt meine körperlichen Betätigungen ein	29
... beeinträchtigt mein berufliches Leben	25
... schränkt mich bei meinen Reisen ein	25
... beeinträchtigt mein Liebesleben	25
... beeinträchtigt mein soziales Leben	19
... beeinträchtigt meinen Alltag	18
... macht spontane Unternehmungen unmöglich	12
... beeinträchtigt mein Familienleben	10

Obwohl die subjektive Krankheitswahrnehmung insgesamt interindividuell sehr unterschiedlich war, ließ sich bei der Mehrheit der Studienteilnehmer eine tendenziell eher positive Wahrnehmung der NNI im Sinne einer geringen subjektiven Belastung durch die NNI feststellen. In Abhängigkeit vom Lebensbereich sahen sich 10% bis 29% der Studienteilnehmer durch die NNI in ihrem Leben eingeschränkt (Fragestellung 1).

Wahrnehmung der Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“

Fragestellung 2 betraf die subjektive Wahrnehmung der Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“.

Dabei wiesen die Studienteilnehmer eine starke Überzeugung von der Notwendigkeit der Substitutionstherapie auf. 91% der Studienteilnehmer stimmten der Aussage zu, dass ihr aktueller Gesundheitszustand von der Glucocorticoid-Substitution abhinge. 79% der Studienteilnehmer waren zudem überzeugt davon, dass auch ihr zukünftiger Gesundheitszustand von der aktuellen Glucocorticoid-Substitution abhinge (Tabelle 5).

Tabelle 5: *BMQ Necessity-Subskala – Überzeugung hinsichtlich der Notwendigkeit der Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“*

	„trifft voll zu“, „trifft überwiegend zu“ (%)
Mein aktueller Gesundheitszustand ist von diesem Medikament abhängig.	91
Ohne dieses Medikament wäre mein Leben unmöglich.	88
Ohne dieses Medikament wäre ich sehr krank.	88
Dieses Medikament verhindert, dass es mir schlecht geht.	86
Mein zukünftiger Gesundheitszustand hängt von der aktuellen Medikation ab.	79

Entsprechend hoch war der *Necessity*-Subscore (MW \pm STABW: $4,5 \pm 0,7$; n=229). Der Median (Spannweite) lag bei 4,8 (2–5). Die Daten waren nach visueller Inspektion des Q-Q-Plots nicht normalverteilt.

Eine positive Korrelation zeigte sich zwischen *Necessity*-Subscore und dem Alter ($r=,17$; $p=,012$). Keine Korrelationen fanden sich zwischen *Necessity*-Subscore und Hydrocortison-Äquivalenzdosis, Krankheitsdauer, Krisenhäufigkeit und der Anzahl an Gesamt-Komorbiditäten.

Die *Concerns*-Subscores waren graphisch normalverteilt. Der Mittelwert (\pm STABW) des *Concerns*-Subscores lag bei $2,3 \pm 0,8$ (n=212). Der Median (Spannweite) lag bei 2,17 (1–5).

49% der Studienteilnehmer fühlten sich durch die Medikamenteneinnahme stetig an ihre Krankheit NNI erinnert. Die größten Sorgen bestanden hinsichtlich der Entwicklung von Osteoporose (32%) und einer möglichen Gewichtszunahme (32%). 18% der Studienteilnehmer hatten Angst, trotz Glucocorticoid-Substitution eine akute Nebennierenkrise zu entwickeln. Allerdings stimmten lediglich 10% der Studienteilnehmer generell der Aussage zu, dass die Medikamenteneinnahme ihnen Sorgen bereiten würde. Nur 8% der Studienteilnehmer gaben an, unter unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu leiden (Tabelle 6).

Tabelle 6: *BMQ Concerns-Subskala – Sorgen und Ängste hinsichtlich der Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“*

	„trifft voll zu“, „trifft überwiegend zu“ (%)
Diese Medikamenteneinnahme führt mir immer wieder vor Augen, dass ich krank bin.	49
Ich mache mir Sorgen, dass die Medikamenteneinnahme mit einer Zunahme meines Körpergewichts einhergehen könnte.	32
Ich mache mir Sorgen, dass ich aufgrund der Einnahme dieses Medikaments an Osteoporose erkranken könnte.	32
Ich mache mir manchmal Sorgen über Langzeitfolgen, die durch die dauerhafte Einnahme dieses Medikaments entstehen könnten.	29
Ich mache mir manchmal Sorgen, dass ich von dem Medikament abhängig bin.	19
Ich habe Angst trotz Einnahme dieses Medikaments, eine akute Nebennierenkrise zu erleiden.	18
Die Medikamenteneinnahme hat Einfluss auf meinen Schlafrhythmus.	18
Die möglichen Nebenwirkungen des Medikaments bereiten mir Kopferbrechen.	12
Die Einnahme dieses Medikaments bereitet mir Sorgen.	10
Ich leide unter den unerwünschten Arzneimittelwirkungen.	8
Dieses Medikament bringt mein Leben durcheinander.	8
Meine Medikation ist mir ein Rätsel.	5

Der *Concerns*-Subscore korrelierte negativ mit der Krankheitsdauer ($r=-,15$; $p=,031$). Das heißt, je länger die Krankheitsdauer, desto geringer waren Sorgen und Ängste hinsichtlich Glucocorticoid-Substitution. Positive Korrelationen fanden sich zwischen *Concerns*-Subscore, Krisenhäufigkeit ($r=,14$; $p=,045$) und der Anzahl an Gesamt-Komorbiditäten ($r=,17$; $p=,015$). Im Hinblick auf die Hydrocortison-Äquivalenzdosis und das Alter der Patienten konnten keine Korrelationen gefunden werden.

Zudem wurde das verordnete Therapieschema von 83% der Studienteilnehmer als das für sie jeweils beste angesehen. 81% der Studienteilnehmer beschrieben die Art und Weise der Medikamenteneinnahme als komfortabel. 73% der Studienteilnehmer waren der Ansicht, dass sie durch die Substitutionstherapie wieder ein normales Leben führen

könnten. 68% der Studienteilnehmer fühlten sich dank der Substitutionstherapie im Alltag gut belastbar (Tabelle 7).

Tabelle 7: BMQ – Wahrnehmung des Therapieschemas zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz

	„trifft voll zu“, „trifft überwiegend zu“ (%)
Die aktuelle Medikation ist die beste Medikation für mich.	83
Die Art und Weise der aktuellen Medikamenteneinnahme ist komfortabel für mich.	81
Durch mein Medikament habe ich die Möglichkeit wieder ein normales Leben führen zu können.	73
Ich bevorzuge es, die Dosis über den Tag verteilt einzunehmen.	69
Dank meines Medikaments bin ich im Alltag gut belastbar.	68
Durch mein Medikament habe ich wieder dieselbe Lebensqualität wie vor Beginn der Erkrankung.	46
Ich finde es besser, nur einmal am Tag Medikamente nehmen zu müssen.	34
Ich würde meine Medikation gerne ändern.	8

Praktische Probleme hinsichtlich der Glucocorticoid-Substitution wurden nur von einem kleinen Teil der Studienteilnehmer beschrieben. Beispielsweise beschrieben lediglich 4% der Studienteilnehmer Probleme bei der Umsetzung der Medikamenteneinnahme (Tabelle 8).

Tabelle 8: Praktische Probleme bezüglich der Medikamenteneinnahme und Einfluss der Substitutionstherapie auf das Leben der Patienten

Meine Medikation ...	„stark“, „sehr stark“ (%)
... schränkt mich bei meinen Reisen ein	18
... stört mich bei der Arbeit	12
... beeinträchtigt mein soziales Leben	11
... ist im Hinblick auf notwendige Dosisanpassungen nur schwer nachzuvollziehen	6
... ist schwierig umzusetzen	4

Insgesamt ließ sich bei der überwiegenden Mehrheit der Studienteilnehmer eine positive Wahrnehmung der Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“ feststellen. Der Großteil der Studienteilnehmer war nicht nur von der Notwendigkeit der Glucocorticoid-

Substitutionstherapie, sondern auch von der damit einhergehenden Verbesserung ihres Gesundheitszustands überzeugt. Sorgen und Ängste bezüglich Glucocorticoid-Substitution waren insgesamt gering, aber insbesondere hinsichtlich möglicher Langzeitfolgen durchaus existent. Praktische Probleme hinsichtlich der Glucocorticoid-Substitution spielten eine untergeordnete Rolle (Fragestellung 2).

Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen

Fragestellung 3 betraf die Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen zur NNI an sich (a) und zur damit verbundenen Substitutionstherapie (b).

Die Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen zur NNI (Symptome, Ursachen und Bedeutung) lag zwischen 58% und 67%. 65% der Studienteilnehmer fühlten sich gut („genau richtig“, „Info nicht nötig“) über Notfallsituationen informiert. Die Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen zur Notfallausrüstung lag zwischen 66% und 79% (Tabelle 9).

Tabelle 9: Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen zur Erkrankung Nebenniereninsuffizienz an sich und zur Notfallausrüstung

	„genau richtig“, „Info nicht nötig“ (%)
Unerlässlichkeit der Notfallkarte	79
Notfallsets	69
Die Bedeutung der Nebenniereninsuffizienz	67
Die bestmögliche Aufbewahrung der Notfallkarte	66
Notfallsituationen	65
Symptome der Nebenniereninsuffizienz	61
Ursachen der Nebenniereninsuffizienz	58

Die Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen zu Anwendung und Wirkung der Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“ lag zwischen 59% und 93%. Am geringsten war die Zufriedenheit hinsichtlich Informationen zur Pharmakodynamik der Glucocorticoid-Substitutionstherapie (SIMS *Action and Usage*-Subskala, Tabelle 10).

Tabelle 10: SIMS Action and Usage-Subskala – Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen bezüglich Anwendung und Wirkung der Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“

	„genau richtig“, „Info nicht nötig“ (%)
Wie ihr Medikament heißt.	93
Wie Sie ein neues Rezept für Ihr Medikament bekommen.	90
Wofür Ihr Medikament angewandt wird.	87
Wie Sie Ihr Medikament richtig anwenden.	83
Über welchen Zeitraum Sie es einnehmen müssen.	82
Was Ihr Medikament bewirkt.	80
Wie Ihr Medikament wirkt.	67
Woran Sie merken, dass es wirkt.	62
Wie lange es dauert, bis es wirkt.	59
Welche Bedeutung das richtige Timing für die Therapie hat.	56

Der Mittelwert (\pm STABW) des korrespondierenden *Action and Usage*-Subscores lag bei $2,4 \pm 2,6$ (Abbildung 5). Der Median (Spannweite) lag bei 1 (0–10). Die Daten waren graphisch nicht normalverteilt. Subgruppenanalysen ergaben keine Unterschiede in Abhängigkeit von Geschlecht, Altersgruppe, Krankheitsdauer, endokrinologischen und nicht-endokrinologischen Komorbiditäten, Mitgliedschaft Selbsthilfegruppe sowie Schulungsteilnahme.

Im Vergleich zum *Action and Usage*-Subscore zeigte sich eine geringere Zufriedenheit mit den erhaltenen Informationen zu möglichen Problemen mit der Substitutionstherapie (MW \pm STABW des *Potential Problems*-Subscores: $4,2 \pm 2,9$), siehe Abbildung 5. Der *Potential Problems*-Subscore war nach visueller Inspektion des Q-Q-Plots normalverteilt. Bei Patienten mit kurzer Krankheitsdauer ließ sich eine höhere Unzufriedenheit beobachten (kurze vs. lange Krankheitsdauer: $4,6 \pm 2,9$ vs. $3,8 \pm 2,8$; $p=,028$). Weitere Subgruppenanalysen ergaben keine Unterschiede in Abhängigkeit von Geschlecht, Altersgruppe, Genese, Schulungsteilnahme, Mitglied Selbsthilfegruppe, sowie endokrinologischen und nicht-endokrinologischen Komorbiditäten.

Die *Action and Usage*- und die *Potential Problems*-Subskala korrelierten stark miteinander ($r=,74$; $p<,001$). Alter, Krankheitsdauer, Hydrocortison-Äquivalenzdosis, Gesamt-Komorbiditäten und Nebennierenkrisen-Häufigkeit korrelierten nicht signifikant mit den SIMS-Subskalen.

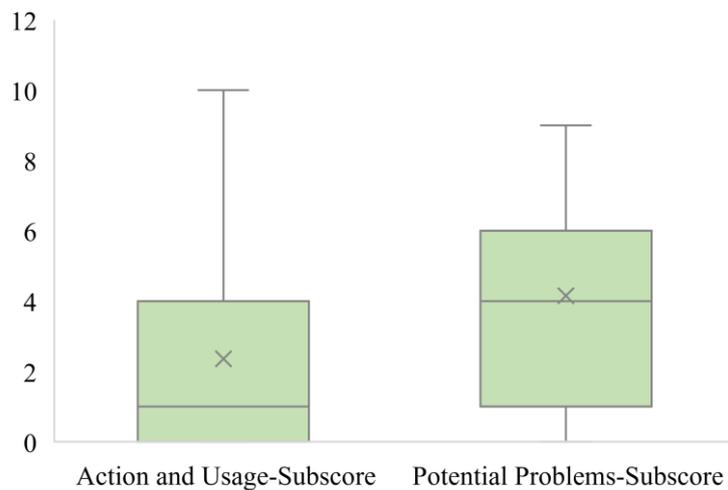


Abbildung 5: Darstellung des Action and Usage-Subscores (MW \pm STABW: 2,4 \pm 2,6; n=216) und Potential Problems-Subscores (MW \pm STABW: 4,2 \pm 2,9; n=214) als Kastengrafik (Kreuz=Mittelwert, Linie=Median, Box=Interquartilsbereich, Whisker= Minimum/Maximum). Je niedriger der Score, desto höher die Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen.

Die Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen zur Prävention von Nebennierenkrisen und zum Verhalten in Notfallsituationen lag zwischen 56% und 77%. Eine besonders geringe Zufriedenheit ließ sich hinsichtlich der erhaltenen Informationen zu Nebenwirkungen der Substitutionstherapie und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten feststellen. Sie lag zwischen 29% und 46% (SIMS Potential Problems-Subskala, Tabelle 11).

Tabelle 11: SIMS Potential Problems-Subskala – Zufriedenheit mit den erhaltenen Informationen bezüglich möglicher Probleme mit der Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“

	„genau richtig“, „Info nicht nötig“ (%)
In welchen Situationen Sie die Dosis anpassen müssen.	77
Wie Sie die Dosis in Belastungssituationen anpassen.	73
Was Sie im Falle einer akuten Nebennierenkrise zu tun haben.	70
Was Sie tun sollten, wenn Sie eine Einnahme vergessen haben.	69
Ob Sie während der Therapie Alkohol trinken können.	53
Ob das Medikament Nebenwirkungen hat.	46
Was Sie im Falle von Nebenwirkungen tun sollten.	34
Was Risikofaktoren für die Entwicklung von Nebenwirkungen sind.	30
Ob es Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln gibt.	29

Insgesamt zeigten sich 58% bis 67% der Studienteilnehmer zufrieden mit den erhaltenen Informationen zur Erkrankung an sich. Zufriedener waren die Studienteilnehmer mit den Informationen zur Notfallausrüstung und dem Verhalten in Notfallsituationen. Ebenso zeigte sich eine große Zufriedenheit mit den erhaltenen Informationen zur Anwendung und Wirkung des „Cortison-Präparats“. Eine auffallend niedrige Zufriedenheit ließ sich hinsichtlich Nebenwirkungen, Langzeitfolgen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten beobachten (Fragestellung 3).

Therapieadhärenz

Fragestellung 4 betraf die subjektive beschriebene Therapieadhärenz, die mithilfe des *Medication Adherence Report Scale* (MARS) erhoben wurde. 231 Studienteilnehmer füllten den MARS komplett aus. Die Studienteilnehmer beschrieben insgesamt einen sehr gewissenhaften Umgang mit dem verordneten Therapieschema. 98% der Teilnehmer gaben an, dass sie ihre Therapie „selten“ oder „nie“ pausieren (Tabelle 12).

Tabelle 12: MARS – Umgang mit dem verordneten Therapieschema

	„selten“, „nie“ (%)
Ich pausiere die Therapie zwischendurch.	98
Ich nehme weniger ein als verordnet.	96
Ich entscheide mich, zwischendurch eine Tablette wegzulassen.	94
Ich nehme meine Tablette früher am Tag.	92
Ich nehme meine Tabletten zu einer anderen Tageszeit.	88
Ich nehme meine Tablette später am Tag ein als verordnet.	87
Ich vergesse die Einnahme.	86
Ich nehme mehr ein als verordnet.	71

Die ergänzende Frage zur Dosierung ergab, dass 87% der Studienteilnehmer („immer“, „oft“, „manchmal“) kontrollieren, dass sie ihre Tabletten zum richtigen Zeitpunkt und in der verordneten Dosis einnehmen. 91% der Studienteilnehmer erreichten einen Gesamtscore ≥ 32 Punkte und wiesen somit eine hohe Therapieadhärenz auf. Durchschnittlich wurden $36,4 \pm 3,2$ Punkte erzielt (Abbildung 6). Der Median (Spannweite) lag bei 37 (25–40). Die Scores waren graphisch nicht normalverteilt.

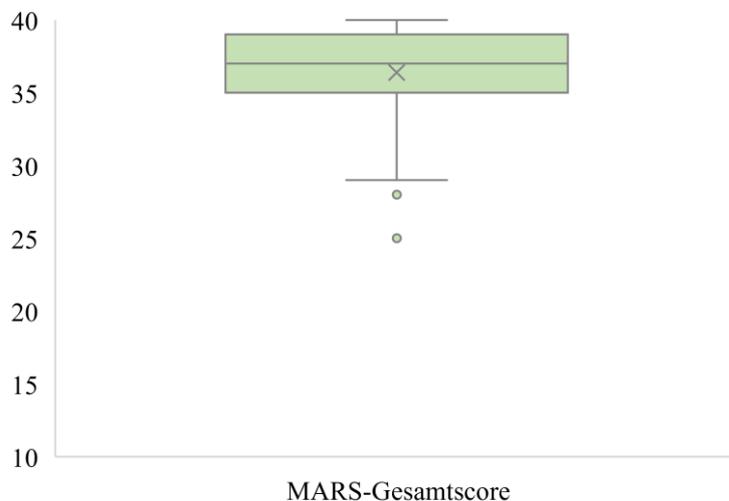


Abbildung 6: Darstellung des MARS-Gesamtscores (MW \pm STABW: 36,4 \pm 3,2; n=231) als Kastengrafik (Kreuz=Mittelwert, Linie=Median, Box=Interquartilsbereich, Whisker=Minimum/Maximum, Punkte=Ausreißer). Je höher der Score (Range 8-40), desto höher die subjektiv beschriebene Therapieadhärenz

Bei jüngeren Patienten ließ sich eine niedrigere Therapieadhärenz feststellen (jung vs. alt: 35,9 \pm 3,4 vs. 36,9 \pm 2,9; p=,013). In Abhängigkeit von Geschlecht, Genese, Krankheitsdauer, Schulungsteilnahme, Selbsthilfegruppe, sowie endokrinologischen und nicht-endokrinologischen Komorbiditäten waren keine Unterschiede feststellbar.

Der MARS-Gesamtscore korrelierte positiv mit dem Alter (r=,20; p=,003) und negativ mit der Nebennierenkrisen-Häufigkeit (r=-,13; p=,046). Keine Korrelationen bestanden zwischen MARS-Gesamtscore und Krankheitsdauer, Hydrocortison-Äquivalenzdosis sowie Anzahl an Gesamt-Komorbiditäten.

Zusammenfassend ergab der MARS in unserer Stichprobe eine sehr hohe Therapieadhärenz (Fragestellung 4).

Selbstmanagement von Belastungssituationen

Fragestellung 5 betraf das Selbstmanagement von Belastungssituationen.

40% der Studienteilnehmer beschrieben eine Dosisanpassung vor „Angst“-Situationen. 61% der Studienteilnehmer gaben an, vor körperlicher Belastung eine Extra-Dosis zu

nehmen. Dabei zeigte sich eine signifikant höhere Zustimmung bei geschulten Patienten (keine Schulung vs. Schulung: 55% vs. 71%; $p=,014$). 75% der Studienteilnehmer waren sich sicher, ihre Dosis in Stresssituationen adäquat anpassen zu können. 81% der Studienteilnehmer wussten, wie sie sich im Falle einer akuten Nebennierenkrise zu verhalten haben. Letzteres unterschied sich signifikant in Abhängigkeit von der Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung (Abbildung 7).

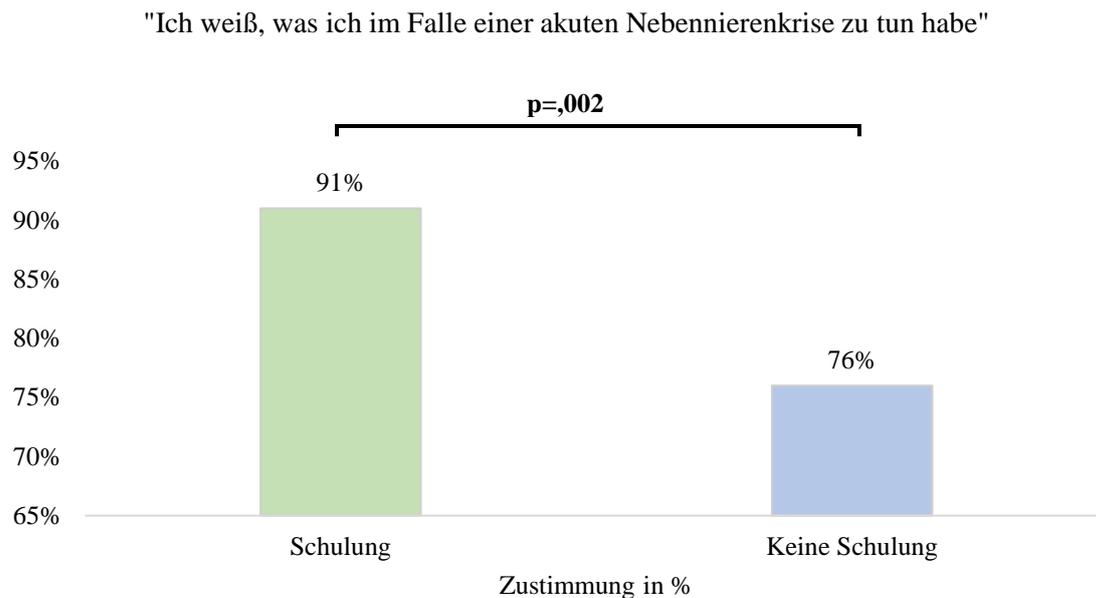


Abbildung 7: Selbstsicherheit im Management von Notfallsituationen bei geschulten vs. nicht-geschulten Studienteilnehmern.

Bei der Frage „Was glauben Sie, wie viel Kontrolle Sie über Ihre Krankheit Nebenniereninsuffizienz haben?“ lag der Median bei 7 auf einer Punkteskala von 0=absolut keine Kontrolle bis 10=volle Kontrolle (Abbildung 8).

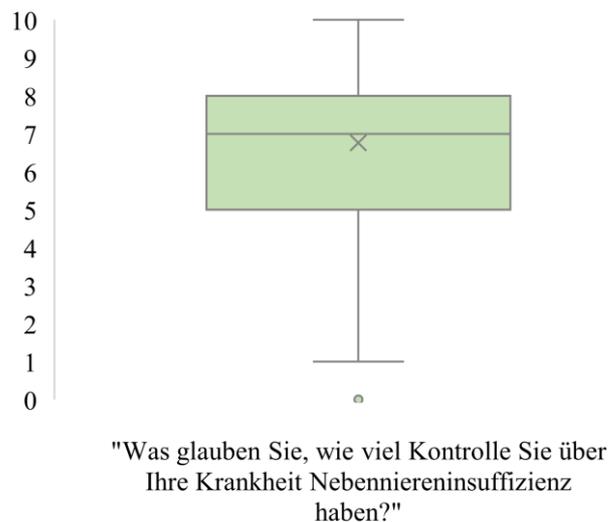


Abbildung 8: Darstellung des subjektiven Kontrollgefühls über die Erkrankung NNI als Kastengrafik (Kreuz=Mittelwert, Linie=Median, Kasten=Interquartilsbereich, Whisker=Minimum/Maximum, Punkt=Ausreißer). Das Antwortformat war eine Punkteskala mit den Stufen 0=absolut keine Kontrolle bis 10=volle Kontrolle.

Insgesamt ließ sich in unserer Stichprobe ein hohes subjektives Kontrollgefühl über die Erkrankung NNI feststellen. Ebenso war der Großteil der Studienteilnehmer überzeugt davon, Belastungssituationen adäquat managen zu können. Dies korrelierte allerdings nicht mit dem Anteil an Studienteilnehmer, der in Belastungssituationen eigenständige Dosisanpassungen durchführte (Fragestellung 5).

Korrelationen zwischen den Skalen

Zwischen den beiden SIMS-Subskalen (*Action and Usage (AU)*-Subskala und *Potential Problems (PP)*-Subskala) und MARS bestanden negative Korrelationen: Je höher die Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen war, desto höher war die Therapieadhärenz. Zudem ließen sich positive Korrelationen zwischen den beiden SIMS-Subskalen und der *Concerns*-Subskala beobachten. Je höher die Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen war, desto geringer ausgeprägt waren Sorgen und Ängste (Tabelle 13).

Tabelle 13: Korrelationen zwischen den Skalen

	MARS	BMQ-Necessity	BMQ-Concerns	SIMS-AU	SIMS-PP
MARS	1	,00	-,06	-,18*	-,15*
BMQ-Necessity		1	,19**	-,06	-,06
BMQ-Concerns			1	,20**	,38**
SIMS-AU				1	,74**
SIMS-PP					1

*Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant

**Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

Zusammenfassung Ergebnisse Querschnittstudie

In unserer Stichprobe zeigte sich der Großteil der Studienteilnehmer zufrieden mit den erhaltenen Informationen zur Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“. Die Zufriedenheit korrelierte dabei mit der subjektiv beschriebenen Therapieadhärenz, die insgesamt sehr hoch war. Sorgen und Ängste bestanden hauptsächlich hinsichtlich möglicher Therapiekomplicationen, beispielsweise Langzeitfolgen der Glucocorticoid-Substitution/Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Dabei korrelierte eine höhere Unzufriedenheit mit erhaltenen Informationen mit größeren Sorgen und Ängsten. Die Überzeugung von der Notwendigkeit der Glucocorticoid-Substitution war unabhängig vom Grad der Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen sehr hoch. Die Studienteilnehmer beschrieben zudem eine große Selbstsicherheit im Management von Belastungssituationen und ein hohes subjektives Gefühl der Krankheitskontrolle. Allerdings war der Prozentsatz gering, der in Belastungssituationen eigenständig die Dosis anpasste.

4.2 Ergebnisse der Längsschnittstudie

Stichprobenbeschreibung

Von den 130 Studienteilnehmern, die den Studienverlauf komplett absolvierten, waren 62% (n=81) Frauen und 38% (n=49) Männer. Das Verhältnis von primärer zu sekundärer/tertiärer NNI lag bei 1:1 (50% primäre, 43% sekundäre und 7% tertiäre NNI). Die Krankheitsdauer lag im Median bei 5 Jahren (Spannweite 0–46 Jahre). Die mediane Hydrocortison-Äquivalenzdosis betrug 20 mg/Tag (Spannweite 5–80 mg/Tag, Tabelle 13).

Tabelle 14: Patientencharakteristika der Längsschnittstudie

	Median (Spannweite)
Alter	52,5 Jahre (18–79 Jahre)
Krankheitsdauer	5 Jahre (0–46 Jahre)
Hydrocortison-Äquivalenzdosis	20 mg/Tag (5–80 mg/Tag)

Das am häufigsten verordnete Glucocorticoid zur Substitutionstherapie war Hydrocortison (81%, n=106). 94% (n=122) besaßen zum Zeitpunkt vor Schulung einen Notfallausweis, 58% (n=73) ein Notfallset. Nach Schulung besaßen 99% (n=129) einen Notfallausweis und 97% (n=126) ein Notfallset (Tabelle 15).

Tabelle 15: Therapiespezifische Aspekte der Längsschnittstudie

	n (%)
Therapieschema	
Hydrocortison	106 (81)
Prednisolon	6 (5)
Plenadren©*	17 (13)
Dexamethason	1 (1)
Cortisonacetat	-
Notfallset	73 (58)
Notfallausweis	122 (94)
Mitglied Selbsthilfegruppe	18 (14)

*Hydrocortison-Präparat mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Die durch die Patienten berichtete Nebennierenkrisen-Häufigkeit in den letzten 12 Monaten betrug 15,4 pro 100 Patientenjahre.

67% (n=85) der Studienteilnehmer gaben endokrinologische Komorbiditäten an. Als häufigste endokrinologische Komorbidität wurde eine Hypothyreose (45%, n=56) angegeben. Nicht-Endokrinologische Komorbiditäten lagen bei 78% (n=101) der Studienteilnehmer vor. Führend waren Erkrankungen der Knochen/Gelenke (47%, n=54), sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen (39%, n=47). Insgesamt lagen im Median 2 Gesamt-Komorbiditäten (Spannweite 0–7) vor.

Die dominierenden Symptome der Patienten waren Müdigkeit und Erschöpfung. Im ersten Fragebogen litten 68% (n=88) der Studienteilnehmer unter Müdigkeit und 54% (n=70) unter Erschöpfung. Zwischen den Messzeitpunkten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 9).

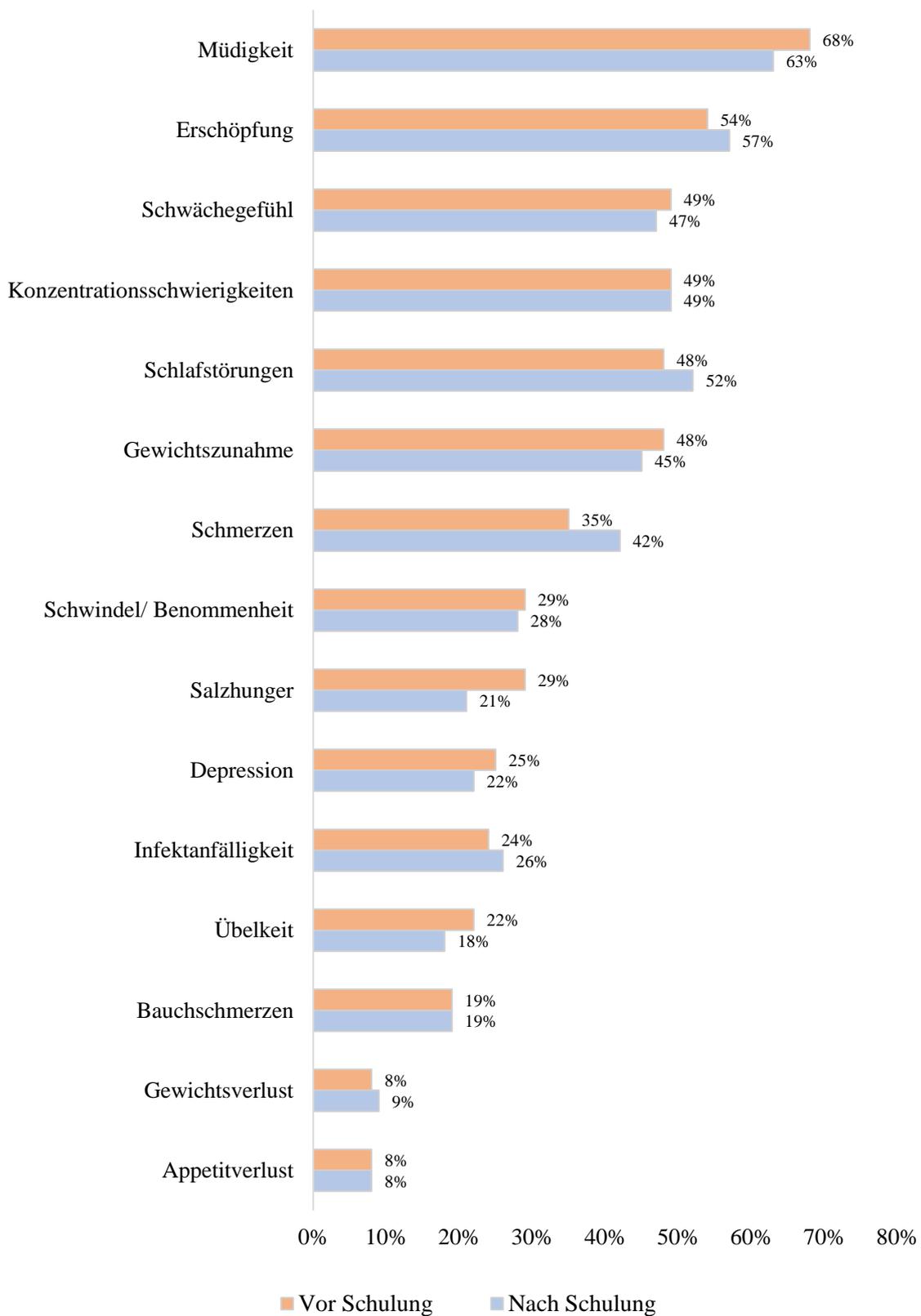


Abbildung 9: Symptome der Nebenniereninsuffizienz vor vs. nach Schulungsteilnahme

Zusammenhang Schulung – Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen

Fragestellung 6 befasste sich mit einem möglichen Zusammenhang zwischen der Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung und der Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen zur Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“ bei Patienten mit chronischer NNI.

Bei den einzelnen Items der *Action and Usage*-Subskala des SIMS-Fragebogens ließ sich eine zum Teil signifikante Zunahme der Zufriedenheit beobachten: Vor Schulung lag die Zufriedenheit mit den Informationen zu Anwendung und Wirkung der Glucocorticoide zwischen 34-93%, nach Schulung bei 67-98% (Tabelle 16).

Tabelle 16: SIMS Action and Usage-Subskala – Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen bezüglich Anwendung und Wirkung des „Cortison-Präparats“ vor vs. nach Schulungsteilnahme

	„genau richtig“, „Info nicht nötig“ (%)		
	Vor Schulung	Nach Schulung	p- Wert
Wie Ihr Medikament heißt.	93	98	,076
Wie Sie ein neues Rezept für Ihr Medikament bekommen.	89	98	,008
Wofür Ihr Medikament angewandt wird.	82	94	,003
Über welchen Zeitraum Sie es einnehmen müssen.	74	93	<,001
Wie Sie Ihr Medikament richtig anwenden.	70	93	<,001
Was Ihr Medikament bewirkt.	74	90	,002
Wie Ihr Medikament wirkt.	58	81	<,001
Woran Sie merken, dass es wirkt.	43	73	<,001
Wie lange es dauert, bis es wirkt.	47	71	<,001
Welche Bedeutung das richtige Timing für die Therapie hat.	34	67	<,001

Entsprechend zeigte sich eine signifikante Reduktion des *Action and Usage*-Subscores (MW ± STABW vor vs. nach Schulung: 3,2 ± 2,8 vs. 1,3 ± 1,9; t-Test: p<,001, n=100), siehe Abbildung 10. Der *Action and Usage*-Subscore war graphisch nicht normalverteilt. Der zusätzlich durchgeführte nicht-parametrische Test konnte ebenfalls eine signifikante Reduktion des *Action and Usage*-Subscores zeigen (Median (Spannweite) vor vs. nach Schulung: 0 (0–8) vs. 2,5 (0–10); asymptomatischer Wilcoxon-Test: z=-6,4, p<,001).

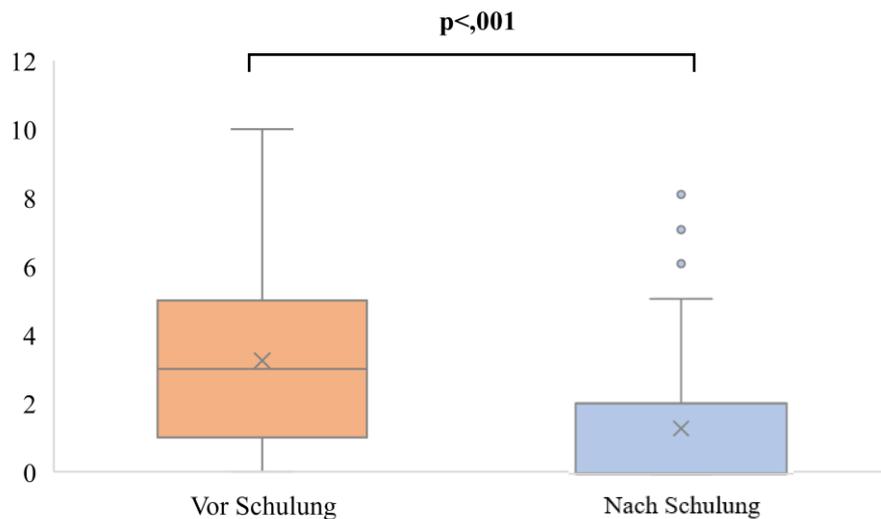


Abbildung 10: Darstellung des SIMS Action and Usage-Subscores vor vs. nach Schulungsteilnahme als Kastengrafik (MW \pm STABW: 3,2 \pm 2,8 vs. 1,3 \pm 1,9; t-Test: $p < .001$, $n=100$). Je niedriger der Score, desto höher die Zufriedenheit mit den erhaltenen Informationen zu Anwendung und Wirkung des „Cortison-Präparats“ (Kreuz=Mittelwert, Linie=Median, Kasten=Interquartilsbereich, Whisker=Minimum/Maximum, Punkte=Ausreißer)

Der *Potential Problems*-Subscore war nach visueller Inspektion des Q-Q-Plots normalverteilt und nahm nach Schulung signifikant ab (MW \pm STABW vor vs. nach Schulung: 5,3 \pm 3,1 vs. 2,9 \pm 2,4; t-Test: $p < .001$, Abbildung 11). Der Median (Spannweite) lag vor Schulung bei 5 (0–9), nach Schulung bei 3 (0–9).

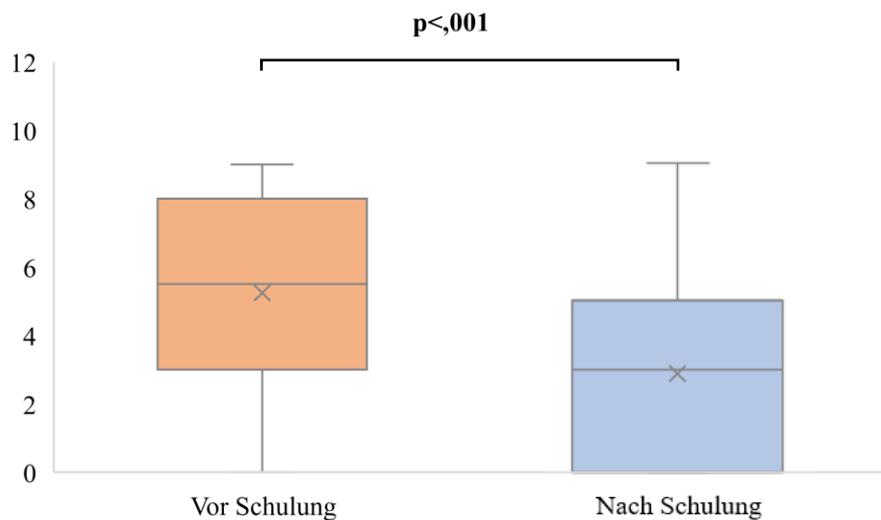


Abbildung 11: Darstellung des SIMS Potential Problems-Subscores vor vs. nach Schulungsteilnahme als Kastengrafik (MW \pm STABW: 5,3 \pm 3,1 vs. 2,9 \pm 2,4; t-Test: $p < .001$,

n=110). Je niedriger der Score, desto höher die Zufriedenheit mit den erhaltenen Informationen zu möglichen Problemen bei der Anwendung des „Cortison-Präparats“ (Kreuz=Mittelwert, Linie=Median, Kasten=Interquartilsbereich, Whisker=Minimum/Maximum)

Die Zunahme der Zufriedenheit hinsichtlich möglicher Probleme mit der Glucocorticoid-Substitution ließ sich auch auf Einzelitemebene beobachten. Vor Schulung lag die Zufriedenheit zwischen 27-54%, nach Schulung bei 37-91% (Tabelle 17). Die Studienteilnehmer zeigten sich nach Schulungsteilnahme insbesondere hinsichtlich erhaltener Informationen zur eigenständigen Dosisanpassung zufriedener.

Tabelle 17: SIMS Potential Problems-Subskala – Zufriedenheit mit den erhaltenen Informationen zu möglichen Problemen mit der Substitutionstherapie vor vs. nach Schulungsteilnahme

	„genau richtig“, „Info nicht nötig“ (%)		
	Vor Schulung	Nach Schulung	p- Wert
In welchen Situationen Sie die Dosis anpassen müssen.	54	91	<,001
Was Sie im Falle einer akuten Nebennierenkrise zu tun haben.	42	91	<,001
Wie Sie die Dosis in Belastungssituationen anpassen.	48	87	<,001
Was Sie tun sollten, wenn Sie eine Einnahme vergessen haben.	49	83	<,001
Ob Sie während der Therapie Alkohol trinken können.	38	71	<,001
Ob das Medikament Nebenwirkungen hat.	45	58	,036
Was Sie im Falle von Nebenwirkungen tun sollten.	27	46	,002
Ob es Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln gibt.	30	40	,093
Was Risikofaktoren für die Entwicklung von Nebenwirkungen sind.	28	37	,126

Zusammenfassend war nach der Schulung die Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen zur Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“ höher als vor der Schulung (Fragestellung 6). Hypothese 1 wurde angenommen.

Zusammenhang Schulung – Wahrnehmung Substitutionstherapie

Fragestellung 7 betraf mögliche Unterschiede in der Wahrnehmung der Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“ vor vs. nach Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung.

Unabhängig von der Schulung ließ sich bei den Studienteilnehmern eine starke Überzeugung hinsichtlich der Notwendigkeit der Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“ feststellen (Tabelle 18).

Tabelle 18: *BMQ Necessity-Subskala – Überzeugung hinsichtlich der Notwendigkeit der Substitutionstherapie mit einem "Cortison-Präparat" vor vs. nach Schulungsteilnahme*

	„trifft voll zu“, „trifft überwiegend zu“ (%)		
	Vor Schulung	Nach Schulung	p- Wert
Mein aktueller Gesundheitszustand ist von diesem Medikament abhängig.	87	88	,944
Das Medikament verhindert, dass es mir schlecht geht.	83	85	,581
Ohne das Medikament wäre ich sehr krank.	82	84	,719
Ohne dieses Medikament wäre mein Leben unmöglich.	81	82	,837
Mein zukünftiger Gesundheitszustand hängt von meiner aktuellen Medikation ab.	76	75	,745

Diese starke Überzeugung spiegelte sich im entsprechenden *Necessity*-Subscore wider, der nach Schulung unverändert hoch war (MW \pm STABW vor vs. nach Schulungsteilnahme: $4,4 \pm 0,8$ vs. $4,4 \pm 0,9$; t-Test: $p=,430$, $n=111$), siehe Abbildung 12. Der *Necessity*-Subscore war graphisch nicht normalverteilt. Der zusätzlich durchgeführte nicht-parametrische Test zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Messzeitpunkten (Median (Spannweite) vor vs. nach Schulung: $4,6$ (1–5) vs. $4,8$ (2–5); asymptomatischer Wilcoxon-Test: $z=-1,4$, $p=,166$, $n=111$). Sorgen und Ängste hinsichtlich der Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“ nahmen signifikant ab (MW \pm STABW des *Concerns*-Subscore vor vs. nach Schulung: $2,4 \pm 0,8$ vs. $2,2 \pm 0,8$; t-Test: $p=,011$, $n=101$), siehe Abbildung 13. Der Median (Spannweite) lag vor Schulung bei $2,2$ (1–5), nach Schulung bei $2,2$ (1–4). Der *Concerns*-Subscore war graphisch normalverteilt.

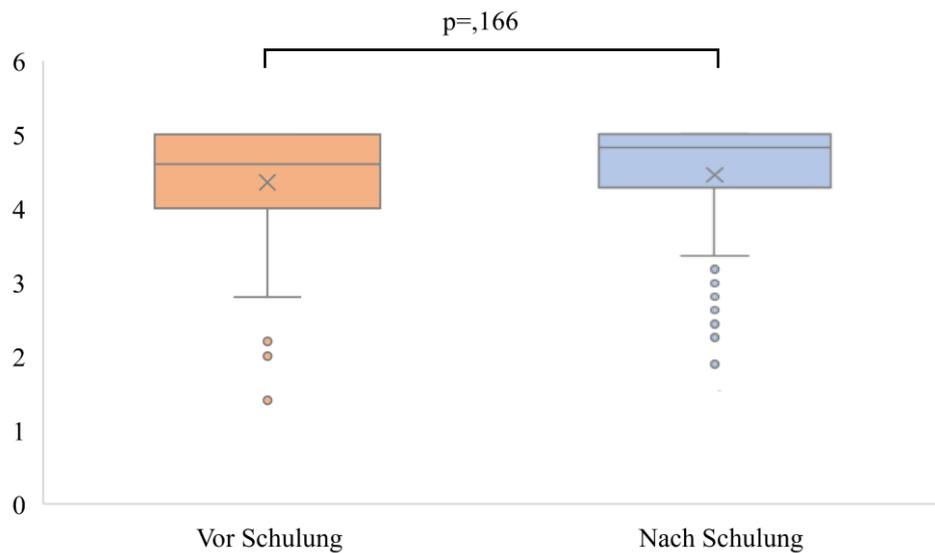


Abbildung 12: BMQ – Darstellung des Necessity-Subscores vor vs. nach Schulungsteilnahme als Kastengrafik (MW \pm STABW: $4,4 \pm 0,8$ vs. $4,4 \pm 0,9$; t-Test: $p=,430$, $n=111$). Je höher der Score (Range 1–5), desto stärker waren die Studienteilnehmer von der Notwendigkeit der Glucocorticoid-Substitution überzeugt (Kreuz=Mitte Mittelwert, Linie=Median, Kasten=Interquartilsbereich, Whisker=Minimum/Maximum, Punkte=Ausreißer)

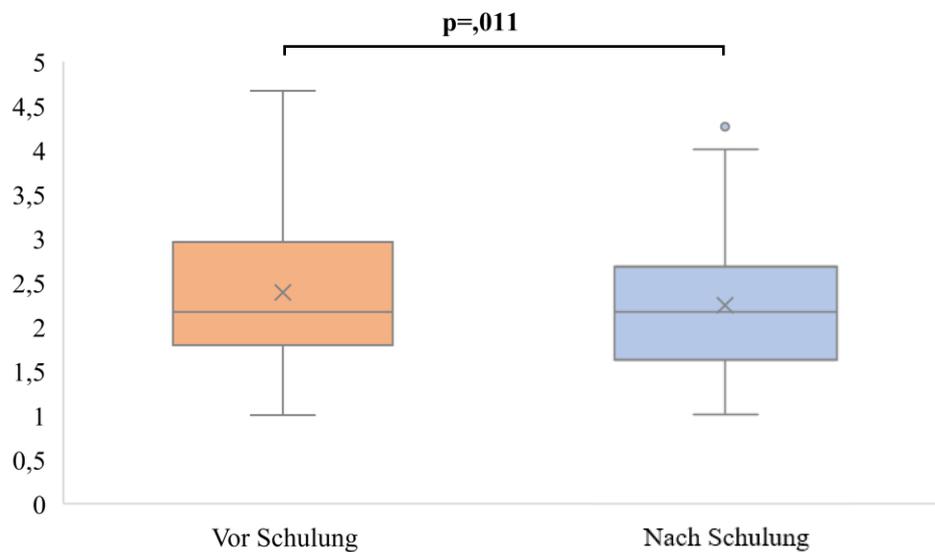


Abbildung 13: BMQ – Darstellung des Concerns-Subscores vor vs. nach Schulungsteilnahme als Kastengrafik (MW \pm STABW: $2,4 \pm 0,8$ vs. $2,2 \pm 0,8$; t-Test: $p=,011$, $n=101$). Je niedriger der Score (Range 1–5), desto niedriger Sorgen und Ängste bezüglich der Glucocorticoid-Substitution. (Kreuz=Mittelwert, Linie=Median, Kasten=Interquartilsbereich, Whisker=Minimum/Maximum, Punkt=Ausreißer)

Eine Gegenüberstellung der einzelnen Items der *Concerns*-Subskala vor vs. nach Schulungsteilnahme kann Tabelle 19 entnommen werden.

Tabelle 19: BMQ Concerns-Subskala – Sorgen und Ängste hinsichtlich der Substitutionstherapie mit einem "Cortison-Präparat" vor vs. nach Schulungsteilnahme

	„trifft voll zu“, „trifft überwiegend zu“ (%)		
	Vor Schulung	Nach Schulung	p- Wert
Die Medikamenteneinnahme führt mir immer wieder vor Augen, dass ich krank bin.	52	45	,285
Ich mache mir Sorgen, dass die Medikamenteneinnahme mit einer Zunahme meines Körpergewichts einhergehen könnte.	39	31	,203
Ich mache mir manchmal Sorgen über Langzeitfolgen, die durch die dauerhafte Einnahme dieses Medikaments entstehen könnten.	38	29	,146
Ich mache mir Sorgen, dass ich aufgrund der Einnahme dieses Medikaments an Osteoporose erkranken könnte.	33	27	,310
Ich mache mir manchmal Sorgen, dass ich von dem Medikament abhängig bin.	20	24	,389
Ich habe Angst trotz Einnahme dieses Medikaments eine akute Nebennierenkrise zu entwickeln.	24	19	,392
Die möglichen Nebenwirkungen des Medikaments bereiten mir Kopfzerbrechen.	18	19	,823
Ich leide unter den unerwünschten Arzneimittelwirkungen des Medikaments.	13	17	,333
Die Medikamenteneinnahme hat Einfluss auf meinen Schlafrhythmus.	26	15	,041
Die Einnahme dieses Medikaments bereitet mir Sorgen.	17	10	,081
Meine Medikation ist mir ein Rätsel.	13	4	,014
Dieses Medikament bringt mein Leben durcheinander.	8	2	,053

Nach Schulung nahm die Überzeugung zu, dass die aktuelle Medikation zur Glucocorticoid-Substitution, die beste Medikation für die Patienten sei (Zustimmung vor vs. nach Schulung: 66% vs. 82%; p=,005, Tabelle 20).

Tabelle 20: *BMQ – NNI-modifizierte Fragen zur Wahrnehmung des verordneten Therapieschemas vor vs. nach Schulungsteilnahme*

	„trifft voll zu“, „trifft überwiegend zu“ (%)		
	Vor Schulung	Nach Schulung	p- Wert
Die aktuelle Medikation ist die beste für mich.	66	82	,005
Durch das Medikament habe ich die Möglichkeit wieder ein „normales“ Leben führen zu können.	75	80	,341
Die Art und Weise wie ich momentan meine Medikamente einnehme, ist komfortabel/praktisch für mich.	67	75	,175
Meinem Medikament verdanke ich, dass ich trotz meiner Erkrankung im Alltag gut belastbar bin.	64	67	,659
Ich bevorzuge es, die Dosis über den Tag verteilt einzunehmen.	64	65	,864
Durch mein Medikament habe ich wieder dieselbe Lebensqualität wie vor Beginn der Erkrankung NNI.	47	46	,836
Ich finde es besser, nur einmal am Tag Medikamente nehmen zu müssen.	39	37	,733
Ich würde meine Medikation gerne ändern.	12	10	,526

Zusammenfassend ließ sich eine signifikante Abnahme der mit der Glucocorticoid-Substitutionstherapie verbundenen Sorgen und Ängste feststellen (Fragestellung 7). Hypothese 2 wurde angenommen.

Zusammenhang Schulung – Therapieadhärenz

Fragestellung 8a betraf mögliche Unterschiede in der Therapieadhärenz vor vs. nach Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung.

Bei den Fragen zur Therapieadhärenz erzielten initial 90% der Studienteilnehmer ≥ 32 von 40 möglichen Punkten – dies entsprach einer hohen Therapieadhärenz. Nach Schulung waren es 89%. Insgesamt ließ sich eine signifikante Abnahme der MARS-Gesamtpunktzahl nach Schulung beobachten (vor vs. nach Schulung: $36,4 \pm 3,3$ vs. $35,6 \pm 3,7$; t-Test: $p=,002$, $n=118$), siehe Abbildung 14. Der MARS war graphisch nicht normalverteilt. Der nicht-parametrische Test zeigte ebenfalls eine signifikante Abnahme der MARS-Gesamtpunktzahl (Median (Spannweite) vor vs. nach Schulung: 37 (28–40))

vs. 36 (20-40); asymptotischer Wilcoxon-Test: $z=-3,3$, $p=,001$). Auf Einzelitemebene ließen sich keine signifikanten Veränderungen feststellen (Tabelle 21).

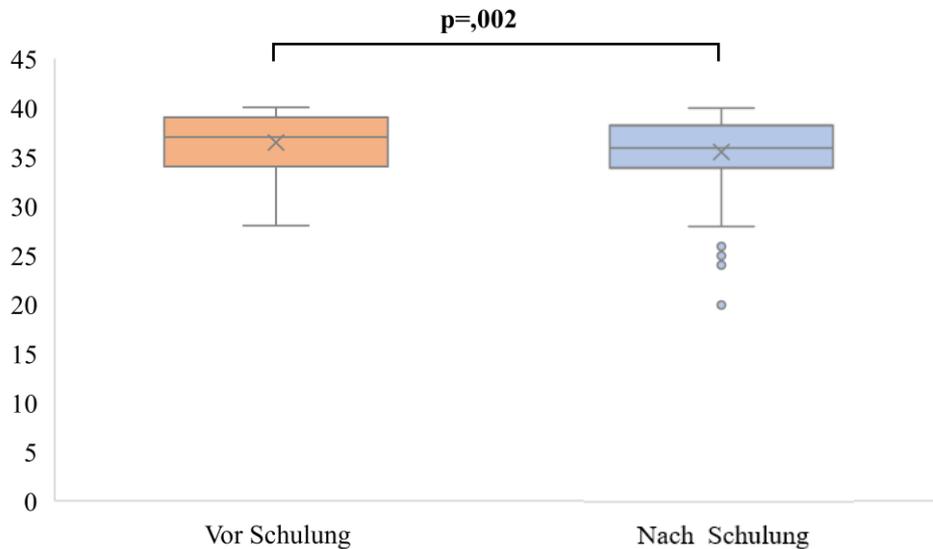


Abbildung 14: Darstellung des MARS-Gesamtscores vor vs. nach Schulungsteilnahme als Kastengrafik (MW \pm STABW: $36,4 \pm 3,3$ vs. $35,6 \pm 3,7$; t-Test: $p=,002$, $n=118$). Je höher der Score (Range 8–40), desto höher war die subjektiv beschriebene Therapieadhärenz. (Kreuz=Mittelwert, Linie=Median, Kasten=Interquartilsbereich, Whisker=Minimum/Maximum, Punkte=Ausreißer)

Tabelle 21: MARS – Umgang mit dem verordneten Therapieschema vor vs. nach Schulungsteilnahme

	„selten“, „nie“ (%)		
	Vor Schulung	Nach Schulung	p-Wert
Ich vergesse die Einnahme.	86	88	,592
Ich nehme mehr ein als verordnet.	73	72	,857
Ich pausiere die Therapie zwischendurch eine Weile.	100	99	,316
Ich entscheide mich, zwischendurch eine Tablette wegzulassen.	97	95	,355
Ich nehme weniger ein als verordnet.	94	93	,776
Ich nehme meine Tablette/n zu einer anderen Tageszeit ein als verordnet.	84	81	,622
Ich nehme meine Tablette/n später am Tag ein als verordnet.	80	80	1,000
Ich nehme meine Tablette/n früher am Tag.	93	91	,641

Unabhängig von der Schulungsteilnahme gaben 91% der Studienteilnehmer an, zu kontrollieren, dass sie ihr „Cortison-Präparat“ zum richtigen Zeitpunkt und in der verordneten Dosis einnehmen.

Insgesamt ließ sich nach Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung ein geringeres Maß an Therapieadhärenz beobachten als vor Schulung (Fragestellung 8a). Hypothese 3a wurde verworfen.

Zusammenhang Schulung – Selbstmanagement

Fragestellung 8b betraf mögliche Unterschiede im Selbstmanagement von Belastungssituationen vor vs. nach Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung.

Nach Schulung ließ sich eine signifikante Zunahme der Selbstsicherheit im Hinblick auf selbstständige Dosisanpassungen beobachten (Zustimmung vor vs. nach Schulung: 53% vs. 70%; $p=,007$). Gleiches galt für das Management einer akuten Nebennierenkrise (Zustimmung vor vs. nach Schulung: 50% vs. 89%; $p<,001$; Abbildung 15).

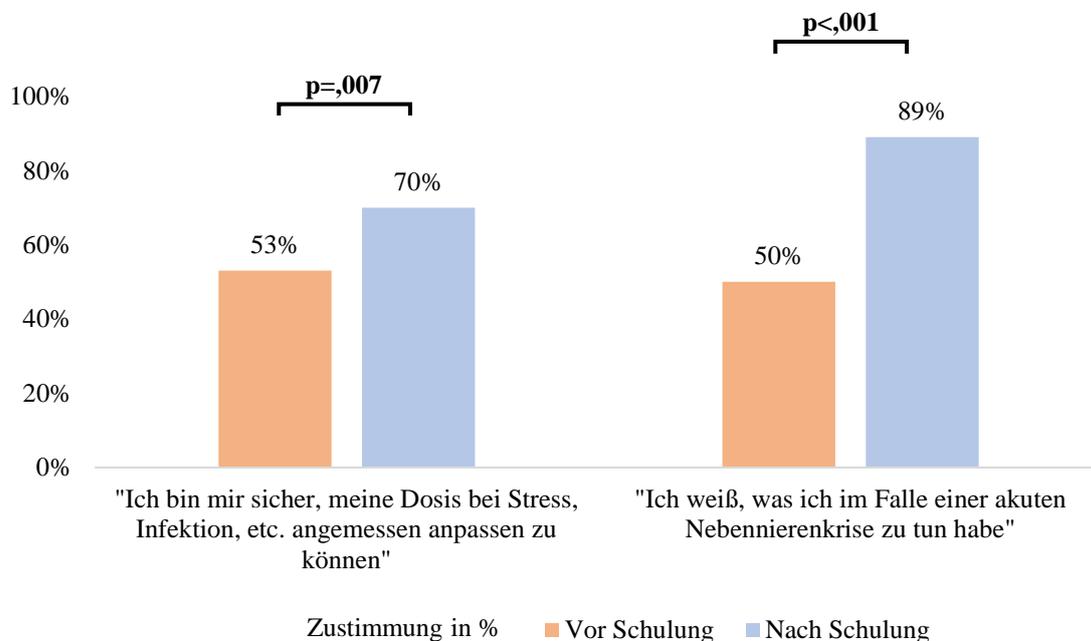


Abbildung 15: Zunahme der Selbstsicherheit hinsichtlich Prävention von bzw. Umgang mit Notfallsituationen nach Schulungsteilnahme.

Nach Schulung gaben die Patienten an, signifikant mehr Kontrolle über ihre Erkrankung im Vergleich zu vor Schulung zu haben ($MW \pm STABW: 5,9 \pm 2,6$ vs. $6,8 \pm 2,2$; $p < ,001$). Des Weiteren nahm nach Schulung der Prozentsatz der Studienteilnehmer zu, die selbstständig die Hydrocortison-Dosis anpassen (Abbildung 16).

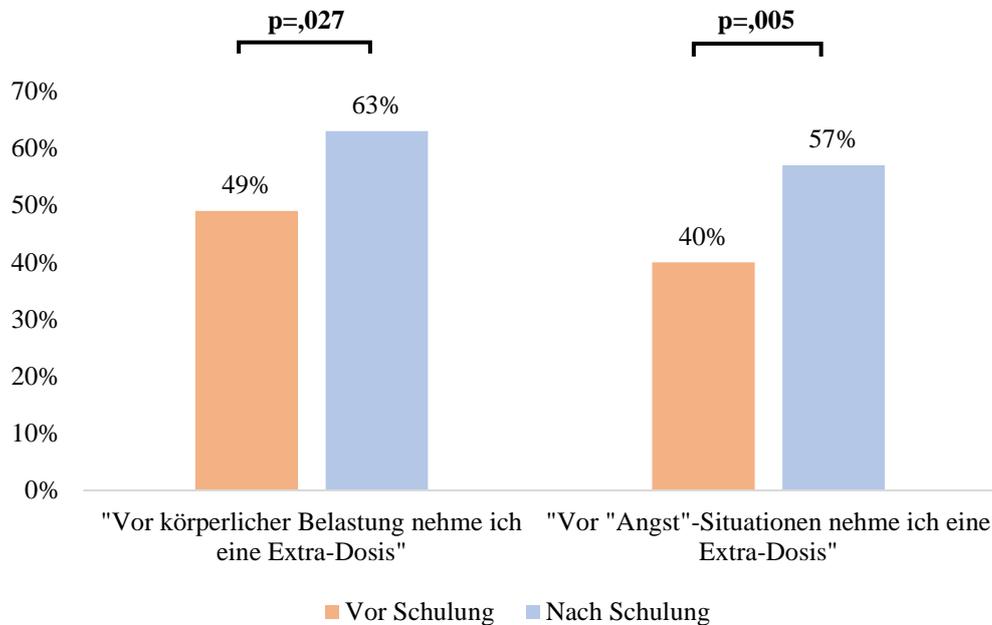


Abbildung 16: Eigenständige Dosisanpassungen vor vs. nach Schulungsteilnahme. Dargestellt ist der Anteil der Studienteilnehmer (in %), der in Belastungssituationen „immer“, „oft“, „manchmal“ eine Extra-Dosis des verschriebenen „Cortison-Präparats“ einnimmt.

Zusammenfassend wiesen die Studienteilnehmer nach Schulungsteilnahme ein höheres Maß an Selbstmanagement auf als vor Schulung (Fragestellung 8b). Hypothese 3b wurde angenommen.

Zusammenhang Schulung – Lebensqualität

Fragestellung 9 betraf mögliche Unterschiede in der Lebensqualität von Patienten mit NNI vor vs. nach Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung.

Die AddiQol-Gesamtscores waren graphisch normalverteilt. Zwischen den beiden Messzeitpunkten ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen ($MW \pm STABW$ vor vs. nach Schulung: $83,8 \pm 13,5$ vs. $84,8 \pm 13,2$; t-Test: $p = ,216$). Der Median (Spannweite)

lag vor Schulung bei 85 (56–114), nach Schulung bei 86 (56–114). Problematisch war die hohe Anzahl fehlender Werte. Lediglich 84 Studienteilnehmer füllten den AddiQoL komplett aus, sodass eine Berechnung des Gesamtscores nur in dieser Subgruppe möglich war (Abbildung 17). Daher wurde zusätzlich die Kurzform des AddiQoL (AddiQoL-8 bzw. Fatigue-Subskala) untersucht, der von 114 Studienteilnehmern vollständig ausgefüllt wurde. Hier zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied vor vs. nach Schulungsteilnahme (MW \pm STABW: 21,3 \pm 4,9 vs. 21,5 \pm 4,8; t-Test: $p=,374$).

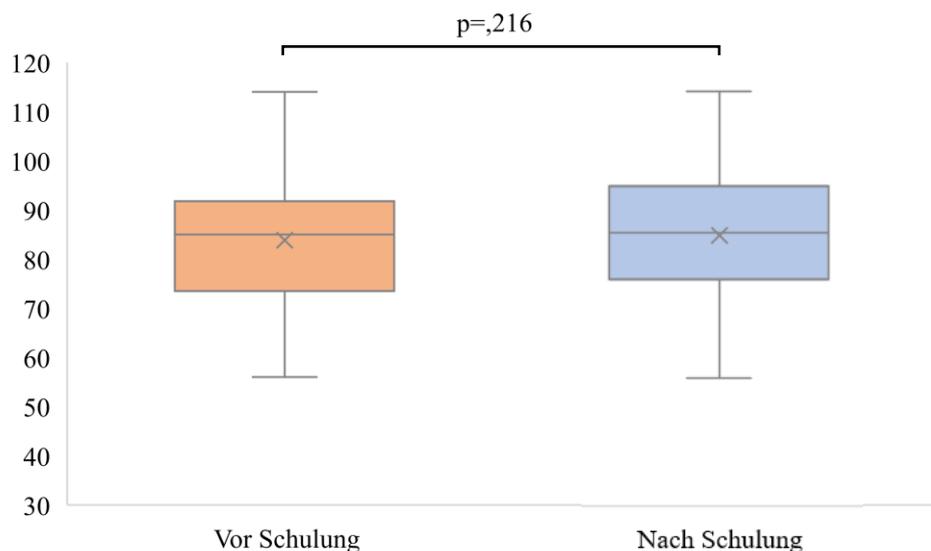


Abbildung 17: Darstellung des AddiQoL-Gesamtscores als Kastengrafik vor vs. nach Schulungsteilnahme (MW \pm STABW: 83,8 \pm 13,5 vs. 84,8 \pm 13,2; t-Test: $p=,216$, $n=84$). Je höher der Score, desto höher die subjektiv empfundene Lebensqualität. (Kreuz=Mittelwert, Linie=Median, Kasten=Interquartilsbereich, Whisker=Minimum/Maximum)

Der AddiQoL-8 korrelierte vor Schulung mit der Krankheitsdauer ($r=,21$; $p=,022$). Nach Schulung ließen sich Korrelationen zwischen AddiQoL-Gesamtscore und Anzahl der Gesamt-Komorbiditäten ($r=-,28$; $p=,030$), sowie AddiQoL-8 und Anzahl der Gesamt-Komorbiditäten ($r=-,38$; $p<,001$) feststellen. Zwischen AddiQoL-Gesamtscore (bzw. AddiQoL-8) und Alter, Nebennierenkrisen-Häufigkeit und Hydrocortison-Äquivalenzdosis fanden sich keine Korrelationen.

Der zugleich erhobene Angstwert der *Hospital Anxiety and Depression Scale* (n=120) war vor Schulung bei 68% der Studienteilnehmer negativ und bei 16% positiv (vs. nach Schulung 68% negativ und 15% positiv). Es ließ sich kein Unterschied in Abhängigkeit von der Schulungsteilnahme feststellen (MW \pm STABW vor vs. nach Schulung: $6,0 \pm 4,5$ vs. $5,6 \pm 4,5$; t-Test: $p=,222$, Abbildung 18). Die Daten waren graphisch annähernd normalverteilt.

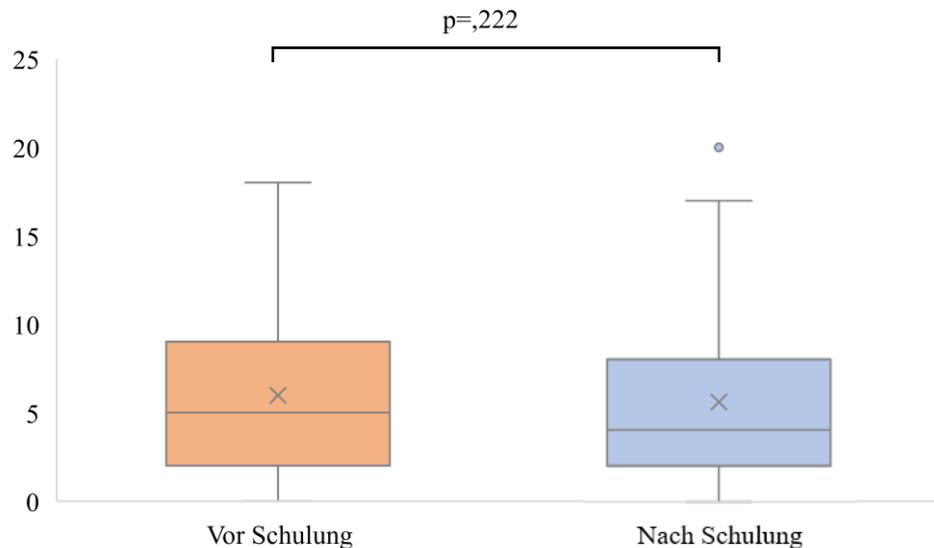


Abbildung 18: *Hospital Anxiety and Depression Scale* – Darstellung des Angst-Scores vor vs. nach Schulungsteilnahme als Kastengrafik (MW \pm STABW: $6,0 \pm 4,5$ vs. $5,6 \pm 4,5$; t-Test: $p=,222$, $n= 120$). Bei >11 Punkten galt der Angstwert als positiv, bei ≤ 7 Punkten als negativ. (Kreuz=Mittelwert, Linie=Median, Kasten=Interquartilsbereich, Whisker=Minimum/Maximum, Punkte=Ausreißer)

Zusammenfassend war der Angstwert bei der überwiegenden Mehrheit der Studienteilnehmer negativ. Gleichzeitig ließ sich eine leichte Zunahme der subjektiv beschriebenen Lebensqualität beobachten (Fragestellung 9). Die Unterschiede vor vs. nach Schulung waren jedoch nicht signifikant, sodass Hypothese 4 nicht angenommen wurde.

Korrelationen zwischen den Skalen

Zum Zeitpunkt vor Schulung korrelierte eine größere Unzufriedenheit mit erhaltenen Informationen mit größeren Sorgen und Ängsten hinsichtlich der Glucocorticoid-Substitutionstherapie. Zudem ließen sich negative Korrelationen zwischen den SIMS-Subskalen und dem AddiQol-Gesamtscore und dem AddiQol-8 feststellen. Geringere Werte beim AddiQol korrelierten mit höheren Angstwerten (Tabelle 22).

Tabelle 22: Korrelationen zwischen den Skalen vor Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung

	SIMS- PP	SIMS- AU	BMQ- Necessity	BMQ- Concerns	MARS	AddiQol- Gesamt	AddiQol- 8	Angstwert (HADS)
SIMS- PP	1	,75**	-,14	,29**	-,06	-,34**	-,25**	,15
SIMS-AU		1	-,13	,20**	-,18	-,36**	-,30**	,12
BMQ- Necessity			1	,10	,13	,01	-,07	-,04
BMQ- Concerns				1	,02	-,55**	-,49**	,41**
MARS					1	,08	,11	-,12
AddiQol- Gesamt						1	,92**	-,68**
AddiQol- 8							1	-,58**
Angstwert (HADS)								1

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

Zum Zeitpunkt nach Schulung bestanden zusätzlich folgende Korrelationen: Die Überzeugung hinsichtlich der Notwendigkeit der Glucocorticoid-Substitutionstherapie korrelierte positiv mit der Therapieadhärenz. Zwischen den beiden SIMS-Subskalen und dem Angstwert (HADS) bestand ebenfalls eine positive Korrelation (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Korrelationen zwischen den Skalen nach Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung

	SIMS- PP	SIMS- AU	BMQ- Necessity	BMQ- Concerns	MARS	AddiQol- Gesamt	AddiQol- 8	Angstwert (HADS)
SIMS- PP	1	,64**	-,06	,38**	-,12	-,40**	-,30**	,30**
SIMS-AU		1	-,11	,33**	-,17	-,34**	-,27**	,31**
BMQ- Necessity			1	,19*	,21*	-,04	-,00	,04
BMQ- Concerns				1	-,00	-,52**	-,47**	,43**
MARS					1	-,06	-,05	-,10
AddiQol- Gesamt						1	,94**	-,75**
AddiQol- 8							1	-,64**
Angstwert (HADS)								1

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

Regressionsanalyse

Des Weiteren sollte untersucht werden, ob sich für das Geschlecht, die Altersgruppe und die Hydrocortison-Äquivalenzdosis der Patienten ein Zusammenhang mit der Interventionswirkung (Schulungsteilnahme) zeigte. Aufgrund von stark schwankenden Fallzahlen in den einzelnen Bedingungen – so gab es bspw. kaum junge männliche Patienten mit niedriger Hydrocortison-Äquivalenzdosis – wurden hierarchische Regressionsanalysen der multifaktoriellen MANOVA als statistisches Verfahren vorgezogen. Als Kriterien dienten Differenzwerte in den Fragebogen-Scores BMQ-Concerns, SIMS-AU, SIMS-PP, AddiQol-Gesamt und AddiQol-8 zwischen den beiden Messzeitpunkten. Geschlecht, Altersgruppe und Hydrocortison-Äquivalenzdosis wurden in dieser Reihenfolge in alle fünf Regressionsmodelle als Prädiktoren eingeführt. Nach α -Adjustierung wurde keiner der Prädiktoren signifikant, d.h. es gab keine Zusammenhänge der Merkmale Geschlecht, Altersgruppe und Hydrocortison-Äquivalenzdosis mit der Interventionswirkung.

Zusammenfassung Ergebnisse Längsschnittstudie

Nach der Teilnahme an der standardisierten Patientenschulung war die Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen höher als vor der Schulung. Gleichzeitig führte die Schulungsteilnahme zu einer signifikanten Reduktion von mit der Glucocorticoid-Substitutionstherapie verbundenen Sorgen und Ängsten. Unabhängig von der Schulungsteilnahme waren die Studienteilnehmer maximal von der Notwendigkeit der Glucocorticoid-Substitution überzeugt. Die subjektiv beschriebene Therapieadhärenz nahm nach Schulungsteilnahme ab. Gleichzeitig wiesen die Patienten nach Schulungsteilnahme ein höheres Maß an Selbstmanagement auf. Hinsichtlich der krankheitsbezogenen Lebensqualität ließen sich nach Schulungsteilnahme positive Tendenzen beobachten, die Zunahme der Werte war allerdings nicht signifikant.

5. Diskussion

Die NNI ist eine seltene chronische Erkrankung, deren Therapie nach wie vor sowohl für die betroffenen Patienten als auch die behandelnden Ärzte eine besondere Herausforderung darstellt. Die Therapieziele – Vermeidung von Komplikationen und Steigerung der Lebensqualität – werden oftmals nicht erreicht [11, 26-32, 34]. In der Literatur wurden bereits mehrere mögliche Therapiehindernisse identifiziert, etwa Unzufriedenheit mit erhaltenen Informationen („unmet needs“), Sorgen und Ängste hinsichtlich der Glucocorticoid-Substitution und negative Krankheitswahrnehmung [22, 50, 51, 53, 82]. Wie genau die aktuelle Situation bei Patienten in Deutschland aussieht, war bisher unklar. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, in einem ersten Schritt, oben genannte Faktoren in einer größeren Kohorte an Patienten mit NNI im Rahmen einer Querschnittserhebung zu untersuchen. Ein möglicher und vielfach diskutierter Ansatz, um möglichen Therapiehindernissen zu begegnen, sind multimodale Patientenschulungen. Für die NNI ist die Datenlage zu Patientenschulungen allerdings bisher äußerst überschaubar. In der vorliegenden Längsschnittstudie wurde daher in einem zweiten Schritt erstmalig in Deutschland der Zusammenhang zwischen der Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung und der Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen, der Therapieadhärenz, sowie der Lebensqualität von Patienten mit chronischer NNI untersucht.

5.1 Querschnittstudie

Subjektive Krankheitswahrnehmung

Wie auch im klinischen Alltag zu beobachten und konkordant zu früheren Publikationen [22, 29], dominierten in unserer Stichprobe Müdigkeit und Fatigue das klinische Beschwerdebild. Insofern war es wenig verwunderlich, dass bei den Fragen zum Einfluss der NNI auf das Leben der Patienten, Einschränkungen bei körperlichen Betätigungen für knapp 30% der Studienteilnehmer an erster Stelle standen. Interessanterweise liegen unsere Studienteilnehmer deutlich unter den Zahlen einer weltweiten Umfrage von Forss et al. aus dem Jahr 2012, die bei 56% der Studienteilnehmer Einschränkungen der körperlichen Aktivitäten beschrieb [22]. In unserer Stichprobe fühlten sich 10-25% trotz Substitutionstherapie durch die NNI im sozialen Leben, im Liebesleben, im

Familienleben, beim Reisen und im Beruf eingeschränkt. Auch diese Zahlen liegen deutlich unter bereits publizierten Daten, die für oben genannte Bereiche des täglichen Lebens Einschränkungen bei 31-66% der Studienteilnehmer beschrieben [22], [76]. Insbesondere über berufliche Einschränkungen und damit verbundene Berentungen bzw. Wechsel des Arbeitsumfeldes wurde in der Literatur schon oft berichtet [11, 22]. Interessanterweise fühlten sich mehr Studienteilnehmer durch die NNI beim Reisen eingeschränkt als im Alltag, im Familienleben oder bei spontanen Unternehmungen. Dies könnte möglicherweise damit zusammenhängen, dass Patienten bevorzugt an Orte reisen, wo eine adäquate medizinische Versorgung im Notfall sichergestellt ist. Darüber hinaus stellt das Mitführen der erforderlichen Tabletten und der Notfallausrüstung (Stichwort Sicherheitskontrolle am Flughafen) für viele möglicherweise einen besonderen Aufwand dar.

Wahrnehmung der Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“

Die Studienteilnehmer wiesen eine sehr starke, fast maximale Überzeugung auf, was die Notwendigkeit der Glucocorticoid-Substitution angeht. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen zuvor bereits Chapman et al., allerdings mit bedeutend geringerer Fallzahl (n=81 vs. n=229 in der vorliegenden Arbeit) [50]. Hervorzuheben ist, dass 91% unserer Studienteilnehmer der Meinung waren, dass ihr aktueller Gesundheitszustand von diesem Medikament abhinge und jeweils 88% den Aussagen zustimmten, dass ohne Glucocorticoid-Substitution ihr Leben unmöglich wäre bzw. sie sehr krank wären. 21% der Studienteilnehmer bezweifelten dennoch, dass auch ihr zukünftiger Gesundheitszustand von der Glucocorticoid-Substitution abhinge; in der Untersuchung von Chapman et al. war dies mit 16% ein geringerer Anteil [50]. Dies könnte möglicherweise dem Umstand geschuldet sein, dass ein kleiner Anteil unserer Studienteilnehmer an einer tertiären NNI leidet und es somit im Verlauf zu einer Erholung der corticotropen Achse kommen könnte.

Insgesamt waren die Sorgen und Ängste hinsichtlich der Glucocorticoid-Substitution in unserer Stichprobe deutlich geringer ausgeprägt als bei Chapman et al. (*Concerns-Score* $2,3 \pm 0,7$ vs. $2,9 \pm 0,8$ bei Chapman et al. [50]; höhere Scores stehen für größere Sorgen und Ängste). Sorgen und Ängste waren in unserer Stichprobe umso höher, je kürzer die Krankheitsdauer war ($r=-,15$; $p=,031$). In Anbetracht der Komplexität der

Substitutionstherapie und vor allem in Anbetracht der notwendigen eigenständigen Dosisanpassungen scheint es verständlich, dass bei Patienten mit nur kurzer Zeit zurückliegender Diagnostizierung der NNI initial höhere Sorgen und Ängste beobachtet werden können. Zudem befinden sich zu Therapiebeginn viele Patienten noch in dem Prozess der Krankheitsbewältigung, Akzeptanz der Therapie und Entwicklung von Selbstmanagement-Strategien [83]. In der frühen Krankheitsphase muss zudem oftmals die für den Patienten optimale Dosis noch gefunden werden. Mögliche unphysiologische Schwankungen können zu Schlafstörungen, vermehrter Fatigue etc. führen und die Patienten verunsichern. Weiterhin ist in der Allgemeinbevölkerung und sowie in allgemein zugänglichen Veröffentlichungen oftmals ein sehr negatives Bild von Glucocorticoiden vorherrschend. Viele Menschen assoziieren mit Glucocorticoiden vornehmlich negative Langzeitfolgen, bspw. cushingoider Habitus, Steroid-induzierter Diabetes mellitus, Osteoporose, Depression, Wundheilungsstörungen, etc. Nebenwirkungen, die vor allem bei einer Pharmakotherapie mit Glucocorticoiden auftreten – NNI-Patienten hingegen erhalten eine Substitutionstherapie. Aufklärung, Beratung und eigene Erfahrungen im Verlauf der Erkrankung spielen sicherlich eine große Rolle im Hinblick auf die Reduzierung von Sorgen und Ängsten.

Ein größeres Ausmaß an Sorgen und Ängsten ließ sich zudem bei Patienten mit Nebennierenkrisen in der Vorgeschichte ($r=,14$; $p=,045$) sowie bei Patienten mit einer höheren Anzahl an Komorbiditäten ($r=,17$; $p=,015$) beobachten. Mögliche Erklärungen könnten sein, dass Patienten mit einer größeren Zahl an Komorbiditäten sich angesichts multipler Therapien überfordert fühlen. Die akute Nebennierenkrise stellt einen absoluten endokrinologischen Notfall dar. Es scheint daher verständlich, dass Patienten mit Nebennierenkrise in der Vorgeschichte mehr Sorgen und Ängste beschreiben, zumal, wenn zuvor das Selbstmanagement der drohenden Nebennierenkrise nicht optimal funktioniert hat, weil möglicherweise zwar die orale Glucocorticoid-Dosis angepasst, nicht aber intramuskulär oder subkutan injiziert wurde [39, 44]. Zudem wird von Patienten und auch in der Literatur immer wieder von inadäquater Versorgung der Nebennierenkrise im Krankenhaus/ durch den Notarzt berichtet [7, 48, 84], was zu einer zusätzlichen Verunsicherung führen könnte.

Lediglich 10% beschrieben, dass die Glucocorticoid-Substitution ihnen Sorgen bereiten würde; in der Untersuchung von Chapman et al. war dies mit 29,6% ein deutlich größerer

Anteil [50]. Bei 18-32% der Studienteilnehmer ließen sich Sorgen hinsichtlich möglicher Langzeitfolgen und Nebenwirkungen der Glucocorticoid-Substitution, wie bspw. Schlafprobleme, Gewichtszunahme und Entwicklung von Osteoporose feststellen. In der europäischen Fachliteratur liegen die dokumentierten Sorgen und Ängste diesbezüglich deutlich höher bei 55-80% [22, 50, 51]. Ein wesentlicher Unterschied zeigte sich auch bei der Aussage „Ich habe Angst trotz Einnahme dieses Medikaments, eine akute Nebennierenkrise zu erleiden“. In unserer Stichprobe lag die Zustimmung bei 18%, in der Erhebung von Chapman et al. hingegen lag die Zustimmung mit 50,6% auffallend höher [50]. Eine mögliche Erklärung für die positivere Wahrnehmung der Substitutionstherapie könnte sein, dass 37% unserer Studienteilnehmer bereits im Vorfeld an einer standardisierten Patientenschulung teilgenommen hatten und in diesem Kontext umfassende Informationen über die Substitutionstherapie mit Glucocorticoiden erhalten haben. Ein weiterer Grund könnte sein, dass die Endokrinologie am Uniklinikum Würzburg ein Schwerpunktzentrum für Erkrankungen der Nebenniere ist und somit besonderes Augenmerk auf Aufklärung und Beratung hinsichtlich der Substitutionstherapie gelegt wird. Inwieweit die Teilnehmer der Chapman-Studie aus fünf verschiedenen europäischen Ländern geschult worden sind und ob sie in spezialisierten Zentren betreut wurden, ist nicht bekannt [50].

Die positive Wahrnehmung der Glucocorticoid-Substitutionstherapie zeigt sich auch daran, dass über 80% der Studienteilnehmer das aktuelle Therapieschema als das Beste für sie ansahen. Darüber hinaus waren knapp drei Viertel der Studienteilnehmer der Ansicht, dass die Glucocorticoid-Substitution ihnen ein normales Leben ermöglichte und gut zwei Drittel der Patienten fühlten sich dank der Glucocorticoid-Substitution im Alltag gut belastbar.

Insgesamt ließ sich in unserer Stichprobe eine deutlich positivere Wahrnehmung der Glucocorticoid-Substitution beobachten als bisher in der Literatur beschrieben [22, 50, 53]. Sorgen und Ängste speziell im Hinblick auf für die Patienten nicht kalkulierbare Langzeitfolgen der Glucocorticoid-Substitution waren existent, aber bei weitem nicht so stark ausgeprägt wie in früheren Arbeiten beschrieben [22, 50]. Diese Ergebnisse entsprechen zudem den Beobachtungen im klinischen Alltag am Schwerpunkt Endokrinologie der Universitätsklinik Würzburg, nämlich dass die Patienten ihrer Substitutionstherapie mit Glucocorticoiden generell eher positiv gegenüberstehen.

Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen

Erstaunlicherweise war die Zufriedenheit mit den erhaltenen Informationen zur Notfallausrüstung höher als mit den erhaltenen Informationen zur Erkrankung NNI an sich (Bedeutung, Ursachen, Symptome). Im Hinblick auf die lebensbedrohlichen Nebennierenkrise scheint es verständlich, dass besonderes Augenmerk auf Aufklärung und Beratung zu Notfallsituationen und zur Notfallausrüstung gelegt wird. In unserer Erhebung verfügten 98% der Studienteilnehmer über einen Notfallausweis, 82% über ein Notfallset. Im Vergleich zu früheren Erhebungen an unserem Schwerpunkt Endokrinologie der Uniklinik Würzburg lässt sich hier erfreulicherweise eine deutliche Zunahme der Versorgung mit Notfallausrüstung verzeichnen [39]. Essenziell für das Empowerment von NNI-Patienten erscheint aber, dass Patienten ein umfassendes Verständnis für ihre Erkrankung entwickeln. Wie unsere Ergebnisse zeigen, lässt sich diesbezüglich die Zufriedenheit zukünftig noch deutlich steigern.

Hinsichtlich der Informationen zu Anwendung und Wirkung der Glucocorticoide zeigten sich die Studienteilnehmer äußerst zufrieden (SIMS *Actions and Usage*-Subscore $2,4 \pm 0,5$; Zufriedenheit Einzelitems 59-93%). Interessanterweise war die Zufriedenheit mit Informationen zu „woran Sie merken, dass es wirkt“ (62%) und „wie lange es dauert, bis es wirkt“ (59%) am geringsten. Gerade im Hinblick auf das tägliche Selbstmanagement zu Hause und insbesondere zur Vermeidung von Cortisolmangel-Situationen scheint es wichtig, dass sich die Patienten auch über die Pharmakodynamik ihrer Substitutionstherapie gut informiert fühlen.

Deutlich geringer war die Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen zu möglichen Problemen der Glucocorticoid-Substitution (SIMS *Potential Problems*-Subscores $4,2 \pm 2,9$; Zufriedenheit Einzelitems 29-69%). Die größte Unzufriedenheit bestand mit 71% hinsichtlich möglicher Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten; in der Untersuchung von Chapman et al. war dies mit 54,3% ein deutlich geringerer Anteil an Patienten [50]. 64% der Studienteilnehmer waren unzufrieden mit den Informationen bezüglich Risikofaktoren für die Entwicklung von Nebenwirkungen; in der Untersuchung von Chapman et al. war dies mit 61,7% ein vergleichbarer Anteil an Patienten [50]. Über Nebenwirkungen der Glucocorticoid-Substitution fühlten sich 54% der

Studienteilnehmer schlecht informiert; in der Untersuchung von Chapman et al. war dies mit 59,3% ein etwas höherer Anteil an Patienten [50].

Hervorzuheben ist, dass sich über 70% der Studienteilnehmer mit den erhaltenen Informationen zur Prävention von Nebennierenkrise und dem Verhalten in Notfallsituationen zufrieden zeigten. Das ist insofern eine wichtige Beobachtung, als dass die Nebennierenkrise noch immer eine Ursache für die erhöhte Mortalität von NNI-Patienten darstellt und Aufklärung diesbezüglich einen hohen Stellenwert haben sollte. Wie unsere Ergebnisse zeigen, scheinen diese relevanten Informationen in adäquater Weise bei einem Großteil der Betroffenen angekommen zu sein. Ein Punkt, dem bisher allerdings zu wenig Bedeutung bei der Aufklärung der Patienten beigemessen worden zu sein scheint, ist die Bedeutung des richtigen Timings der Glucocorticoid-Substitution. Knapp die Hälfte der Studienteilnehmer fühlte sich hierzu nicht gut informiert, sodass hierauf in Patientenschulungen zukünftig noch mehr Fokus gelegt werden sollte. Denn eine zu späte (abendliche) Einnahme scheint mit Schlafstörungen und metabolischen Störungen assoziiert zu sein [25, 37]. Zu große Abstände zwischen den Einzeldosen können zudem dazu führen, dass Patienten tagsüber vermehrt über Fatigue klagen und Gefahr laufen, aufgrund der Unterdosierung eine Nebennierenkrise zu entwickeln [25].

Insgesamt scheint es notwendig, die Aufklärung hinsichtlich Nebenwirkungen der Glucocorticoid-Substitution, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und auch über das richtige Timing der Glucocorticoid-Einnahme zu intensivieren.

Therapieadhärenz

Die Studienteilnehmer wiesen im MARS insgesamt eine höhere Therapieadhärenz auf als bisher in der Literatur beschrieben. In der vorliegenden Arbeit beschrieben 91% eine hohe Therapieadhärenz; in der Untersuchung von Chapman et al. war dies mit 65,4% ein deutlich geringerer Anteil an Patienten [50]. Bei jüngeren Studienteilnehmern ließ sich eine niedrigere Therapieadhärenz feststellen. Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Chapman et al. [50]. Diese beschrieben zudem eine geringere Therapieadhärenz bei weiblichen Studienteilnehmern [50], was sich in der vorliegenden Querschnittstudie nicht beobachten ließ. Generell muss angemerkt werden, dass der MARS nur bedingt geeignet ist, um die Therapieadhärenz von Patienten mit NNI zu erfassen. Erstens basiert der MARS auf subjektiven Angaben, es gibt keine Möglichkeit die Therapieadhärenz zu

objektivieren bzw. direkt zu messen. Zweitens ist der MARS sowohl hinsichtlich der Testgütekriterien (Cronbachs $\alpha = 0,66$) als fragwürdig einzustufen, als auch inhaltlich nur bedingt geeignet, um die komplexe Substitutionstherapie mit eigenständigen Dosisanpassungen durch die Patienten abzubilden. Insbesondere die Aussage „Ich nehme mehr ein als verordnet“ ist als problematisch zu werten. Denn zur Vermeidung von Nebennierenkrisen ist es essenziell, die Dosis entsprechend anzupassen. Eine mögliche Alternative zum MARS wäre der *Morisky*-Fragebogen gewesen, der oft bei anderen chronischen Erkrankungen, bspw. Asthma bronchiale, eingesetzt wird [85]. Allerdings fanden sich, im Gegensatz zum MARS, bei der Literaturrecherche keine Vergleichsdaten des *Morisky*-Fragebogens für Patienten mit NNI.

Je höher die Anzahl der durchgemachten Nebennierenkrisen war, desto geringer war der MARS-Gesamtscore ($r = -,13$; $p = ,046$). Das lässt sich insofern gut erklären, als aus früheren Publikationen bekannt ist, dass Patienten mit Nebennierenkrisen in der Vorgeschichte verglichen mit Patienten, die noch keine Nebennierenkrise durchgemacht haben, häufiger eigenständige Dosisanpassungen vornehmen [39]. Wie oben erläutert, ist der MARS nicht geeignet, um die gewünschten Dosisanpassungen abzubilden, was aus klinischer Sicht absolut gewünscht wäre. Im Gegenteil, die Patienten, die eigenständige Dosisanpassungen vornehmen, schneiden im MARS schlechter ab.

Immer wieder wird zudem die Frage aufgeworfen, welche Rolle Komorbiditäten in der Therapie der NNI spielen. In unserer Stichprobe ließ sich, analog zu früheren Publikationen, keine Korrelation zwischen Therapieadhärenz und Anzahl der Gesamtkomorbiditäten feststellen [50]. Die Höhe der Hydrocortison-Äquivalenzdosis ist ein weiterer Aspekt, der in der NNI-Forschung aufgrund der Gefahr der Unter- und Überdosierung mit den bekannten Komplikationen immer wieder diskutiert wird. In der vorliegenden Arbeit fand sich keine Korrelation zwischen Hydrocortison-Äquivalenzdosis und Therapieadhärenz.

Selbstmanagement von Belastungssituationen

Insgesamt ließ sich in unserer Stichprobe ein hohes subjektives Kontrollgefühl über die Erkrankung NNI feststellen. Des Weiteren waren über 80% der Studienteilnehmer überzeugt davon, Belastungssituationen adäquat managen zu können (eigenständige Dosisanpassungen, Maßnahmen bei drohender Nebennierenkrise). Allerdings zeigte sich eine gewisse Diskrepanz zu den nachfolgenden, konkreten Fragen zu Dosisanpassungen im Alltag. Lediglich 40% der Studienteilnehmer gaben an, ihre Dosis in emotionalen Belastungssituationen, welche einen nicht zu unterschätzenden Trigger für akute Nebennierenkrisen darstellen, anzupassen. Dieses Ergebnis deckt sich mit Untersuchungen von Hahner et al., in denen 46% der Studienteilnehmer angaben, die Dosis bei emotionalem Stress anzupassen [39].

Immerhin 61% der Studienteilnehmer gaben an, die Dosis in körperlichen Belastungssituationen anzupassen. Hier sind in der Literatur mit 32-43% deutlich niedrigere Zahlen beschrieben [22, 39, 51]. Interessanterweise unterschied sich dies deutlich in Abhängigkeit von der Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung (keine Schulung vs. Schulung: 55% vs. 71%; $p=,014$). Signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von einer Schulungsteilnahme waren zudem bei dem Item „Ich weiß, was ich im Falle einer akuten Nebennierenkrise zu tun habe“ feststellbar (keine Schulung vs. Schulung: 76% vs. 91%; $p=,002$), was die Bedeutung von Patientenschulungen unterstreicht. Insgesamt ließ sich eine hohes Kontrollgefühl über die Erkrankung an sich und eine große Selbstsicherheit, was das Selbstmanagement von Glucocorticoid-Mangelsituationen angeht, feststellen. Es scheint aber notwendig, stärker darauf hinzuweisen, dass nicht nur Erbrechen/Diarrhoe und starke körperliche Belastung, sondern auch emotionaler Stress (bspw. im Job, einschneidende Erlebnisse) ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer akuten Nebennierenkrise darstellt.

5.2 Diskussion der Längsschnittstudie

Zusammenhang Patientenschulung und Zufriedenheit mit der Substitutions- therapie mit einem „Cortison-Präparat“

Wie erwartet zeigte sich nach Schulungsteilnahme eine deutlich höhere Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen als vor Schulung. Die Ergebnisse der Längsschnittstudie nach Schulung waren zudem deutlich besser als die Ergebnisse der Querschnittstudie – und zwar sowohl in der *Action and Usage*-Subskala (nach Schulung $1,3 \pm 1,9$ vs. Querschnitt $2,4 \pm 0,5$; je niedriger der Score, desto höher die Zufriedenheit) als auch in der *Potential Problems*-Subskala (nach Schulung $2,9 \pm 2,4$ vs. Querschnitt $4,2 \pm 2,9$; je niedriger der Score, desto höher die Zufriedenheit), was die Bedeutung der Patientenschulung unterstreicht. Konkordant zu den Beobachtungen der Querschnittstudie sowie zu den Ergebnissen von Chapman et al. bestand die größte Unzufriedenheit hinsichtlich Informationen zu Nebenwirkungen, Langzeitfolgen und Wechselwirkungen der Glucocorticoid-Substitutionstherapie [50]: Vor Schulung zeigten sich lediglich 27-45% der Studienteilnehmer zufrieden mit den Informationen diesbezüglich und auch nach Schulung war die Zufriedenheit mit 37-58% nur geringfügig höher. Um die Zufriedenheit zukünftig zu steigern, scheint es daher notwendig, die Aufklärung zu möglichen Nebenwirkungen und Langzeitfolgen der Glucocorticoid-Substitution zu intensivieren, zumal Nebenwirkungen, wie Schlafstörungen oder erhöhte Infektanfälligkeit, mit einer suboptimalen Glucocorticoid-Substitution assoziiert sind [22]. Daher könnten eine bessere Aufklärung und nachfolgend eine bessere Symptom-Überwachung durch die Patienten zu einer Steigerung des Therapieerfolgs beitragen. In Anbetracht der Tatsache, dass die Studienteilnehmer im Median zwei Komorbiditäten (Spannweite 0-7) angaben, scheint es verständlich, dass sich viele Patienten Gedanken über mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten machen. Die Unzufriedenheit mit erhaltenen Informationen zu Wechselwirkungen war bei beiden Messzeitpunkten auffallend hoch (vor vs. nach Schulung: 70% vs. 60%). Zur Steigerung der Zufriedenheit scheint es notwendig, die Patienten zukünftig stärker zu diesem Thema aufzuklären.

Eine deutliche Zunahme der Zufriedenheit ließ sich nach Schulung bei den Einzelitems zur eigenständigen Dosisanpassung feststellen. Dies war zu erwarten, da der Fokus der Patientenschulung auf Theorie und Praxis der eigenständigen Dosisanpassung liegt. Die

Studienteilnehmer zeigten sich dabei nach Schulung nicht nur deutlich zufriedener mit den Informationen zu Situationen, die eine Dosisanpassung erfordern (vor vs. nach Schulung: 54% vs. 91%; $p < ,001$), sondern auch damit, wie sie die Dosis richtig anpassen (vor vs. nach Schulung: 48% vs. 87%, $p < ,001$). Aufgrund der nach wie vor hohen Mortalität der Nebennierenkrise ist besonders die Zunahme der Zufriedenheit mit Informationen zum Verhalten während einer Nebennierenkrise (vor vs. nach Schulung: 42% vs. 91%; $p < ,001$) hervorzuheben. In der Querschnittstudie deutete sich bereits an, dass vielen Patienten die Bedeutung des richtigen Timings der Glucocorticoid-Einnahme nicht klar zu sein scheint. Daher war es nicht allzu verwunderlich, dass auch in der Längsschnittstudie die Zufriedenheit mit den Informationen hierzu initial sehr gering war, sich zum Zeitpunkt nach Schulung aber fast verdoppelt hatte (vor vs. nach Schulung: 34% vs. 67%; $p < ,001$). Wie oben bereits erläutert, ist das Timing der Glucocorticoid-Einnahme von besonderer Bedeutung und sollte zukünftig stärker thematisiert werden, da viele Nebenwirkungen auf eine unphysiologische Glucocorticoid-Substitution zurückzuführen sind [25].

Die Ergebnisse der Längsschnittstudie reihen sich ein in Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe, die nach Schulungsteilnahme einen nachhaltigen Wissenszuwachs feststellen konnten [76]. Die vorliegende Arbeit untermauert diese Ergebnisse, indem sie zeigt, dass die Patienten sich nach Schulungsteilnahme auch subjektiv besser informiert fühlen. Die subjektive Zufriedenheit der Patienten ist insofern relevant, als in der Literatur ein Zusammenhang zwischen der Unzufriedenheit mit erhaltenen Informationen und Nonadhärenz beschrieben wurde [50]. In unserer Stichprobe ließ sich diese Assoziation zwischen Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen zur Glucocorticoid-Substitution und der subjektiv beschriebenen Therapieadhärenz nicht feststellen. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die Überzeugung der Notwendigkeit der Glucocorticoid-Substitution, welche in der Stichprobe fast maximal war, für viele Patienten möglicherweise stärker ins Gewicht fiel als eine bestehende Unzufriedenheit mit einzelnen Aspekten der Glucocorticoid-Substitution, zumal die Therapieadhärenz in unserer Stichprobe nach Schulungsteilnahme umso höher war, je größer die Überzeugung von der Notwendigkeit der Glucocorticoid-Substitution war. Je zufriedener die Patienten mit den erhaltenen Informationen zur Glucocorticoid-Substitution waren, desto geringer waren die Therapie-assoziierten Sorgen und Ängste. Der in der Literatur beschriebene

Zusammenhang zwischen der Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen und der subjektiven Wahrnehmung der verordneten Therapie konnte bestätigt werden [50].

Alles in allem konnte die Hypothese, dass nach der Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung die Zufriedenheit in die Substitutionstherapie mit einem „Cortison-Präparat“ höher ist als zuvor, angenommen werden. Dies gilt in besonderem Maße für die Zufriedenheit mit Informationen zu eigenständigen Dosisanpassungen. Ungeachtet dieses Effekts sollte die Aufklärung hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen, Langzeitfolgen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sowie des richtigen Timings der Glucocorticoid-Substitution zur Vermeidung von Komplikationen und zur Steigerung der Zufriedenheit (und nachfolgend des Therapieerfolgs) intensiviert werden.

Zusammenhang Patientenschulung und Wahrnehmung der Substitutionstherapie

Um ausschließen zu können, dass sich lediglich besonders ängstliche Patienten freiwillig zur Teilnahme an einer Patientenschulung und darüber hinaus zur Teilnahme an einer Studie bereit erklären, wurde der Angstwert der *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) erhoben. Von 120 Studienteilnehmern konnte der Angstwert berechnet werden, dieser war bei der 68% der Studienteilnehmer negativ und lediglich bei 16% positiv. Es ist folglich davon auszugehen, dass hier keine Verzerrung bei der Stichprobenauswahl vorliegt (*selection bias*).

Nach Schulung wiesen die Patienten ein geringeres Maß an Sorgen und Ängsten hinsichtlich der Substitutionstherapie auf als vor Schulung (BMQ *Concerns*-Score vor vs. nach Schulung: $2,4 \pm 0,8$ vs. $2,2 \pm 0,8$; t-Test, $p=,011$; je niedriger der Score, desto niedriger Sorgen und Ängste). Somit konnte die initial formulierte Hypothese angenommen werden. Nach Schulungsteilnahme lag der *Concerns*-Score der Längsschnittstudie zudem unter dem der Querschnittstudie ($2,3 \pm 0,7$) und deutlich unter dem der Chapman-Erhebung ($2,9 \pm 0,8$) [50], was darauf hindeuten könnte, dass die Patientenschulung ein geeignetes Instrument zur Reduzierung von Therapie-assoziierten Sorgen und Ängste ist. Auch auf Einzelitemebene zeigten sich zahlreiche Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten, was oben genannte Vermutung untermauert. Vor Schulung gaben 17% der Studienteilnehmer an, dass die Glucocorticoid-Einnahme ihnen Sorgen bereiten würde. Nach Schulung war dies mit 10% ein deutlich geringerer Anteil an Patienten, auch wenn der Unterschied auf Einzelitemebene nicht signifikant wurde.

Positive Tendenzen ließen sich zudem bei den beschriebenen Sorgen hinsichtlich Langzeitfolgen allgemein (vor vs. nach Schulung: 38% vs. 29%, n.s.), der Entwicklung von Osteoporose (33% vs. 27%, n.s.) und der Zunahme des Körpergewichts (39% vs. 31%, n.s.) beobachten. Bei der Querschnittstudie waren die Sorgen und Ängste diesbezüglich mit 29-32% ähnlich gering (s. oben), in der Literatur hingegen mit 55-80% deutlich größer [22, 50, 51]. Da in der Patientenschulung besonderes Augenmerk auf die Prävention der Nebennierenkrise gelegt wird, war das Item „Ich habe Angst, trotz Einnahme dieses Medikaments eine akute Nebennierenkrise zu entwickeln“ von besonderem Interesse. Wie erwartet ließ sich hierbei nach Schulungsteilnahme ein deutlich geringerer Anteil an besorgten Patienten beobachten als vor Schulungsteilnahme (vor vs. nach Schulung: 24% vs. 19%, n.s.). Auch wenn die Abnahme der Angst auf Einzelitemebene nicht signifikant wurde, so scheint die Schulung dennoch das Thema Nebennierenkrise in adäquater Weise zu thematisieren und so zu einer Reduktion von Sorgen und Ängsten zu führen. Das ist insofern eine wichtige Beobachtung, als dass eindringliches Hinweisen auf das Risiko lebensbedrohlicher Nebennierenkrisen im Rahmen der Schulung auch den Effekt eines Anstieges von Angst und Sorgen bei den Patienten zur Folge haben könnte.

Darüber hinaus nahm nach Schulung die Überzeugung zu, dass die aktuelle Medikation die bestmögliche Medikation sei (vor vs. nach Schulung: 62% vs. 82%, $p=,005$). In der Querschnittserhebung ließ sich mit 83% eine ähnlich starke Überzeugung diesbezüglich feststellen. Hervorzuheben ist zudem, dass nach Schulung 80% der Studienteilnehmer der Aussage zustimmten, dass die Glucocorticoid-Substitution ihnen ein normales Leben ermögliche. Vor Schulung (75%) und in der Querschnittstudie (73%) war dies ein etwas geringerer Anteil an Patienten. Konkordant zu den Ergebnissen der Querschnittstudie fühlten sich ungefähr zwei Drittel der Patienten im Alltag gut belastbar (vor vs. nach Schulung: 64% vs. 67%, n.s.; vs. Querschnittstudie 68%). Die Glucocorticoid-Substitution scheint dem Großteil der Patienten somit ein weitgehend normales Leben zu ermöglichen.

Hervorzuheben ist zudem, dass die Studienteilnehmer unabhängig von der Schulungsteilnahme maximal von der Notwendigkeit der Substitutionstherapie überzeugt waren (BMQ *Necessity*-Score vor vs. nach Schulung: $4,4 \pm 0,8$ vs. $4,4 \pm 0,9$, n.s.; je höher der Score, desto stärker die Überzeugung von der Notwendigkeit der Glucocorticoid-

Substitution). Diese starke Überzeugung von der Notwendigkeit der Glucocorticoid-Substitution zeigte sich auch auf Einzelitemebene. 87% der Studienteilnehmer (vs. 88% nach Schulung) stimmten der Aussage zu, dass ihr aktueller Gesundheitszustand von der Glucocorticoid-Substitution abhinge und 81% (vs. 82% nach Schulung) waren der Ansicht, dass ihr Leben ohne Glucocorticoid-Substitution unmöglich wäre. Überraschenderweise war die Zustimmung hier etwas geringer ausgeprägt als in der Querschnittstudie und in der Erhebung von Chapman et al. [50]. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass der Prozentsatz der Studienteilnehmer mit einer tertiären NNI in der Längsschnittstudie mit 7% etwas höher war als in der Querschnittstudie mit 4%. Bei einer tertiären NNI ist eine Erholung der corticotropen Achse auch noch nach Jahren möglich [16, 17].

*Zusammenhang Patientenschulung und Therapieadhärenz bzw.
Selbstmanagement*

Vergleichbar mit den Ergebnissen der Querschnittstudie wiesen vor Schulung 91% der Studienteilnehmer eine hohe Therapieadhärenz auf. Eine Abnahme zeigte sich im MARS-Gesamtscore (vor vs. nach Schulung: $36,4 \pm 3,3$ vs. $35,6 \pm 3,7$; t-Test $p=,002$). Anders als es auf den ersten Blick scheinen mag, ist diese Reduktion des Gesamtscores keinesfalls als Abnahme der Therapieadhärenz zu werten. Wie für die Querschnittstudie bereits erläutert, ist der MARS zur Erfassung der Therapieadhärenz bei Patienten mit NNI nur bedingt geeignet. Insbesondere eigenständige Dosissteigerungen, die essenziell zur Vermeidung von Nebennierenkrisen sind und deren Theorie und Praxis einen großen Teil der Patientenschulungen einnehmen, führen dazu, dass die Patienten im MARS schlechter abschneiden. Daher ist diese vermeintliche Abnahme der Therapieadhärenz eigentlich als Erfolg der Schulung zu interpretieren. Der flexiblere Umgang mit dem verordneten Therapieschema nach Schulung unterstreicht die Entwicklung des Patienten hin zum Experten seiner Erkrankung.

Nach Schulungsteilnahme ließ sich eine deutliche Zunahme der subjektiven Krankheitskontrolle sowie der Selbstsicherheit bezüglich des Umgangs mit drohenden Nebennierenkrisen beobachten. Des Weiteren gaben nach Schulung signifikant mehr Patienten an, ihre Glucocorticoid-Dosis im Alltag an emotionale und körperliche Belastungen anzupassen. Diese Beobachtungen stützen die Ergebnisse von Burger-Stritt

et al., die ebenfalls eine Verbesserung des Selbstmanagements von Notfallsituationen nach Schulungsteilnahme beschrieben, u.a. dass die Patienten die Vorzeichen einer drohenden Nebennierenkrise besser deuten konnten und sich mehr Patienten eine Eigeninjektion von Hydrocortison zutrauten [76].

Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Patientenschulung nicht nur effektiv theoretisches und praktisches Wissen zu Dosisanpassungen, sondern auch Selbstmanagement-Strategien vermittelt, die den Patienten ein subjektiv größeres Gefühl der Krankheitskontrolle und mehr Selbstvertrauen in Belastungssituationen zu geben scheint.

Zusammenhang Patientenschulung und Lebensqualität

Zahlreiche Studien belegen eine eingeschränkte Lebensqualität bei Patienten mit NNI [11, 22, 28, 30, 59-61, 64] und auch in der vorliegenden Arbeit ließen sich reduzierte Scores des AddiQols, eines in der NNI-Forschung vielfach verwendeten Messinstruments zur Erfassung der Lebensqualität, feststellen. Vor Schulung erzielten die Studienteilnehmer im Median 85 von 120 möglichen Punkten; nach Schulung zeigten sich geringgradige höhere Werte (Median=86). Diese Veränderungen waren allerdings nicht statistisch signifikant. Ähnliche Punktzahlen (Median=88) erreichten die Studienteilnehmer einer erst kürzlich publizierten Studie von Meyer et al., welche bei 110 Patienten mit NNI über einen Zeitraum von 10 Monaten den Zusammenhang zwischen AddiQol-Scores und dem Auftreten von Nebennierenkrisen beobachteten. Interessanterweise zeigten sich bei der Mehrheit der Studienteilnehmer zwischen den einzelnen Messzeitpunkten stabile AddiQol-Scores [40]. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die beobachteten positiven Tendenzen in der vorliegenden Arbeit mit der Schulungsteilnahme zusammenhängen könnten. Zudem ist in der Literatur das Erreichen der proximalen Ziele, wie bspw. Selbstmanagement, als Prädiktor für das Erreichen der distalen Ziele, nämlich Zunahme der Lebensqualität, beschrieben [70]. Da unsere Stichprobe sämtliche proximalen Ziele erreichte, wäre eine Zunahme der Lebensqualität zu erwarten gewesen. Möglicherweise hätte man hierfür das Intervall des Follow-Ups verlängern oder einen anderen, kürzeren Test zur Erfassung der Lebensqualität, bspw. den SF-12, wählen müssen. Denn beim 30-Items umfassenden AddiQol zeigte sich die höchste Anzahl fehlender Werte überhaupt. Lediglich 84 von 130 Studienteilnehmer

füllten den AddiQol komplett aus, sodass eine Berechnung des Gesamtscores möglich war. Ähnlich wie in der Untersuchung von Oksnes et al. wurden insbesondere die Items zum Liebesleben systematisch ausgelassen [59]. Für viele Menschen stellt dieses Thema sicherlich eine sehr intime Angelegenheit dar, daher scheint das Auslassen dieser Fragen nachvollziehbar. Da es insbesondere bei Frauen mit primärer NNI, bedingt durch den Mangel an Androgenen, zu verminderter Libido kommen kann, wären diese Fragen dennoch von Interesse gewesen - zumal viele Menschen das Thema Liebesleben sicherlich als wichtigen Aspekt von Lebensqualität ansehen. Aufgrund dieses systematischen Fehlens von Angaben zum Liebesleben, wurde zusätzlich die Kurzform des AddiQols ohne Fragen zum Liebesleben (AddiQol-8 bzw. Fatigue-Subskala) evaluiert. Hier ließen sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten feststellen ($21,3 \pm 4,9$ vs. $21,5 \pm 4,8$, n.s.; je höher der Score, desto höher das subjektiv empfundene Energielevel (Range 8-32)). Auch wenn die Fatigue-Subskala in der Literatur als geeignete Kurzform des Original-AddiQols zur Erfassung der Lebensqualität beschrieben wurde [59], so muss dies an dieser Stelle kritisch hinterfragt werden. Denn die subjektiv empfundene Lebensqualität hängt sicherlich in starkem Maße von mit der NNI-verbundenen Emotionen und wahrgenommenen Symptomen ab. All diese Aspekte werden in der Kurzform nicht berücksichtigt.

Interessanterweise fand sich, anders als in der Literatur beschrieben, keine Assoziation zwischen der Lebensqualität von Patienten mit NNI und der täglich eingenommenen Hydrocortison-Äquivalenzdosis [28]. Bei einem Range der Hydrocortison-Äquivalenzdosis der Studienteilnehmer von 5-80 mg/Tag (Median 20 mg) wäre dies in Anbetracht der Studienlage durchaus zu erwarten gewesen. Dies könnte daher darauf hinweisen, dass die überwiegende Mehrheit der Studienteilnehmer erstens adäquat mit Glucocorticoiden substituiert ist und zweitens bei der Mehrheit andere Faktoren einen größeren Einfluss auf die subjektiv empfundene Lebensqualität zu haben scheinen – bspw. Sorgen und Ängste. Die Lebensqualität war in der Stichprobe umso höher, je niedriger Therapie-assoziierte Sorgen und Ängste waren ($r=-,55$; $p<,01$). Dementsprechend war die Lebensqualität auch umso höher, je geringer der Angstwert der HADS-Skala war ($r=-,68$; $p<,01$). Des Weiteren war die beschriebene Lebensqualität umso höher, je höher die Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen zur NNI und zur Glucocorticoid-Substitutionstherapie war (SIMS-PP: $r=-,25$; $p<,01$; SIMS-AU: $r=-,30$;

$p < ,01$). Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass die Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung über ein Erreichen der proximalen Ziele (subjektive Krankheitswahrnehmung, Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen) langfristig zu einer Zunahme der Lebensqualität führen könnte.

Limitationen

Die vorliegende Arbeit, insbesondere die Längsschnittstudie, unterliegt mehreren Limitationen. Erstens sind trotz Multizentrität und standardisiertem Ablauf und Inhalt Unterschiede zwischen den Schulungen in Abhängigkeit vom Schulungszentrum/von den Schulenden nicht sicher auszuschließen. Zweitens wäre eine Kontrollgruppe (Follow-Up ohne Schulungsteilnahme) sinnvoll gewesen. So kann keine definitive Aussage darüber getroffen werden, ob die beobachteten positiven Entwicklungen hinsichtlich des Selbstmanagements von Belastungssituationen oder der Abnahme von Sorgen und Ängsten auf die standardisierte Patientenschulung zurückzuführen sind oder ob bspw. andere, unspezifische Faktoren wie Zeit eine Rolle spielen. Auszuschließen ist dies nicht, da in der Querschnitterhebung negative Korrelationen zwischen Sorgen/Ängsten und der Krankheitsdauer beobachtet werden konnten. Das heißt, je länger die Krankheitsdauer war, desto geringer waren Sorgen und Ängste hinsichtlich der Glucocorticoid-Substitution. Drittens beruhen die erhobenen Daten ausschließlich auf subjektiven Angaben der Studienteilnehmer. Eine Objektivierung der beschriebenen Therapieadhärenz oder Lebensqualität war nicht möglich. Zusätzliches Problem bei der Erfassung der Therapieadhärenz waren inhaltliche Schwächen des verwendeten Tests (siehe oben). Des Weiteren ist der Umfang der Fragebögen zu diskutieren. Die statistische Auswertung der Längsschnittstudie wurde durch eine nicht unbedeutende Anzahl fehlender Werte erschwert. Die Vermutung liegt nahe, dass dies zu auf den Umfang des Fragebogens (16 Seiten Querschnitt, 18 Seiten Längsschnitt) zurückzuführen ist. Von den 130 Studienteilnehmern der Längsschnittstudie füllten lediglich 64 Patienten den Fragebogen lückenlos aus. Insgesamt hätte man sich höhere Fallzahlen gewünscht. Die fehlenden Werte fallen insgesamt auch deshalb so sehr ins Gewicht, als die Fallzahl bei der Längsschnittstudie sowieso schon eher gering ist. Problematisch war dies vor allem bei der statistischen Auswertung. Die Subgruppengrößen variierten stark und waren zum Teil so klein, sodass die Voraussetzungen für eine multifaktorielle MANOVA verletzt waren. Stattdessen wurden hierarchische Regressionsanalysen für die Prädiktoren

Geschlecht, Altersgruppe und Hydrocortison-Äquivalenzdosis durchgeführt. Abhängige Variable war der Schulungserfolg (im Sinne der Prä-Post-Differenzen der Scores von BMQ-Concerns, SIMS und AddiQoL). Hintergrund war die Überlegung, ob womöglich Zusammenhänge zwischen den Prädiktoren und dem Schulungserfolg existierten. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den Prädiktoren und dem Unterschied zwischen den beiden Messzeitpunkten.

Fazit ist, dass eine Konzentration auf einzelne wesentliche Fragestellungen und Tests sowie eine Kontrollgruppe zur Testung von Interaktionseffekten die Aussagekraft dieser Arbeit deutlich hätte steigern können. Möglicherweise stellt der *Health Education Impact Questionnaire* (heiQ) mit sehr guten Testgütekriterien ein geeigneteres Messinstrument zur Evaluation der Ziele von Patientenschulungen dar. Dieser umfasst acht Dimensionen, unter anderem Teilhabe, Gesundheitsverhalten, praktische Fertigkeiten, subjektive Krankheitsvorstellungen, Selbstmonitoring und das emotionale Befinden [85].

Zusammenfassung der Längsschnittstudie und Ausblick

Alles in allem ist die vorliegende Längsschnittstudie die erste, die den Zusammenhang zwischen der Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung und der Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen, der Therapieadhärenz sowie der Lebensqualität von Patienten mit chronischer NNI untersucht. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die standardisierte Patientenschulung ein geeignetes Instrument sein könnte, um die Zufriedenheit von Patienten mit NNI zu steigern, das Selbstmanagement zu stärken und gleichzeitig positiven Einfluss auf die Wahrnehmung der Substitutionstherapie nehmen könnte. Die Ergebnisse zeigen aber auch „unmet needs“ auf, erkennbar daran, dass sich zu beiden Messzeitpunkten eine große Unzufriedenheit mit erhaltenen Informationen zu möglichen Problemen der Glucocorticoid-Substitution, wie Nebenwirkungen, Langzeitfolgen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, feststellen ließ. Zur Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sollte die Bedeutung des richtigen Timings der Glucocorticoid-Einnahme stärker als bisher thematisiert werden. Darüber hinaus scheint es für ein umfassendes Krankheitsverständnis wichtig, dass die Aufklärung zu Bedeutung, Symptomen und Genese der NNI in der Patientenschulung intensiviert wird. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollten Anlass sein, um Schulungsinhalte zu überdenken,

bestehende Informationsdefizite anzugehen und gezielter als bisher auf Sorgen und Ängste hinsichtlich der Glucocorticoid-Substitution einzugehen. Um diesem Anspruch gerecht zu werden, wäre beispielsweise zukünftig eine Zweiteilung der Patientenschulung denkbar: In einem Grundkurs könnte man Informationen zur Erkrankung NNI an sich, der Substitutionstherapie mit Glucocorticoiden sowie zur Prävention von Nebennierenkrisen vermitteln. In einem Aufbaukurs könnte man gezielter als bisher auf mögliche Probleme der Glucocorticoid-Substitution eingehen.

Zudem äußerten viele Patienten nach Teilnahme an der standardisierten Patientenschulung den Wunsch, im weiteren Krankheitsverlauf zur Festigung der Inhalte die Schulung zu wiederholen. Ein Aufbaukurs würde diesem Wunsch entgegenkommen. Die Frage nach der Nachhaltigkeit der Patientenschulung ist sicherlich für den Therapieerfolg sehr bedeutsam. In Zeiten von Telemedizin stellen Internet-/App-basierte oder telefonische Angebote eine mögliche Form der (kontinuierlichen) Nachsorge dar. Für letzteres sind für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bereits positive Effekte wie Abnahme der Hospitalisierungsrate und Reduktion der Mortalität beschrieben [86]. Weiterhin weiß man aus der Rehabilitationsforschung um die Bedeutung des Alltagstrainers, bspw. bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, und der Formulierung von Handlungszielen, bspw. bei Patienten mit Diabetes mellitus [69]. Für einen erfolgreichen Alltagstrainer spielt das soziale/familiäre Umfeld von Patienten mit NNI sicherlich eine zentrale Rolle. In Würzburg haben Angehörige von betroffenen Patienten die Möglichkeit, ebenfalls an der Schulung teilzunehmen. Intention ist, das Verständnis für die Erkrankung zu verbessern und zudem ein besseres Management von Notfallsituationen zu ermöglichen, bspw. indem die Patienten im Notfall beim Vorbereiten oder Durchführen der Hydrocortison-Injektion von Angehörigen unterstützt werden. Allerdings scheint es hinsichtlich der Einbindung der Angehörigen deutschlandweit noch Aufholbedarf zu geben. Petersenn et al. beschrieben in ihrer 2017 publizierten Untersuchung zur Versorgung von Patienten mit sekundärer NNI, dass nur knapp die Hälfte der schulenden Zentren Angehörige miteinschließt [87].

Weiterhin stellt sich die Frage, ob Interventionen für Patienten mit NNI erfolgreicher wären, wenn sie spezifischer auf einzelne Gruppen (jung/alt, männlich/weiblich) zugeschnitten wären. Denn ältere Patienten haben oftmals eine höhere Anzahl an Komorbiditäten und damit einhergehend oftmals auch mehr Ko-Medikamente. Zudem

liegen oftmals altersbedingt Einschränkungen der Hör- und Sehfunktion vor, was bei der Umsetzung der Patientenschulung (Auswahl der Medien, Geschwindigkeit, etc.) berücksichtigt werden sollte. Für ältere Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gibt es bereits altersspezifische Programme, für die eine signifikante Abnahme an Komplikationen und eine Steigerung des Therapieerfolgs beschrieben wurde [88]. Aus der Rehabilitationsforschung weiß man zudem, dass die Berücksichtigung von Geschlechterrollen bzw. Rollenverständnissen großen Einfluss auf den Erfolg von edukativen Maßnahmen hat. Insbesondere Frauen scheinen von einer Thematisierung von Geschlechterrollen und zusätzlichem emotionalem Support zu profitieren [69]. Für Patientinnen mit KHK konnten Orth-Gomer et al. bereits 2009 einen Zusammenhang zwischen einer speziell auf Frauen zugeschnittene Schulung und einer größeren Reduktion der Mortalität verglichen mit der klassischen Schulung feststellen [89]. Das Studienprotokoll der vorliegenden Arbeit sah a priori keine Subgruppenanalysen vor, daher sind weitere Erhebungen notwendig, um zu untersuchen, ob zielgruppenspezifische Angebote zu einer weiteren Steigerung des Therapieerfolgs (Zunahme der Lebensqualität, Abnahme von Komplikationen) bei Patienten mit NNI beitragen könnten.

6. Zusammenfassung

Trotz etablierter Therapieschemata lassen sich bei Patienten mit NNI erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsraten [26, 27] sowie eine generelle Beeinträchtigung der Lebensqualität [11, 22, 28-32] beobachten. In kleineren Fallstudien wurden bereits mehrere mögliche Einflussfaktoren, wie Unzufriedenheit mit erhaltenen Informationen, Nonadhärenz sowie Sorgen und Ängste hinsichtlich der Glucocorticoid-Substitution, als Ursache diskutiert [22, 50, 51, 53, 82]. Die Situation der Patienten in Deutschland diesbezüglich war bisher nicht untersucht.

Ziel der vorliegenden Beobachtungsstudie war es daher im Rahmen einer monozentrischen Querschnittstudie nebenniereninsuffiziente Patienten zu Therapieadhärenz, subjektiver Krankheits- und Glucocorticoidwahrnehmung und Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen zu befragen. Zudem wurden erstmalig die Zusammenhänge zwischen der Teilnahme an einer standardisierten NNI-Schulung und oben genannten Aspekten im Rahmen einer multizentrischen Längsschnittstudie untersucht.

Verwendete Messinstrumente waren ein Querschnitt- und Längsschnittfragebogen. Der Querschnittfragebogen beruhte primär auf NNI-spezifischen Modifikationen von *Medication Adherence Report Scale* (MARS, © R. Horne), *Satisfaction with Information about Medicines Scale* (SIMS, © R. Horne) und *Beliefs about Medicines Questionnaire* (BMQ, © R. Horne). Der Längsschnittfragebogen wurde um die Angstskala der *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS, © Verlag H. Huber) sowie um den *Addison's disease-specific Questionnaire* (AddiQol, © K. Lovas) erweitert. Neben diesen etablierten Testverfahren wurden weitere selbst entwickelte Fragen integriert, deren Auswertung auf Einzelitemebene erfolgte.

Die Datenerhebung und -auswertung erfolgte sowohl für die monozentrische Querschnitt- als auch für die multizentrische Längsschnittstudie am Schwerpunkt Endokrinologie der Universitätsklinik Würzburg. Zwischen Oktober 2016 und Dezember 2018 konnten insgesamt 253 Patienten in die Querschnittstudie sowie 143 Patienten in die Längsschnittstudie eingeschlossen werden. Der Studienablauf der Längsschnittstudie sah eine Befragung vor und 6-9 Monate nach Teilnahme an einer standardisierten

Patientenschulung vor. 130 Patienten haben den Studienablauf der Längsschnittstudie komplett durchlaufen.

In der Querschnittstudie ließ sich eine sehr hohe subjektive Therapieadhärenz feststellen. Sorgen und Ängste bestanden vor allem hinsichtlich Langzeitfolgen der Glucocorticoid-Substitution (Gewichtszunahme, Schlafstörungen, Osteoporose-Entwicklung). Zudem ließen sich Defizite in der Aufklärung zur Erkrankung NNI an sich und zur Substitutionstherapie mit Glucocorticoiden beobachten. Die größte Unzufriedenheit bestand mit Informationen zum Timing der Glucocorticoid-Einnahme und zu möglichen Problemen der Glucocorticoid-Substitution (Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, Nebenwirkungen). Auffällig war zudem die Diskrepanz zwischen dem Prozentsatz, der überzeugt war, drohende Nebennierenkrisen adäquat managen zu können (81% der Studienteilnehmer) und dem Prozentsatz, der angab die Dosis in emotionalen (40% der Studienteilnehmer) und körperlichen Belastungssituationen (61% der Studienteilnehmer) auch tatsächlich eigenständig anzupassen.

In der Längsschnittstudie zeigte sich, dass die Patienten nach Schulung deutlich zufriedener mit den erhaltenen Informationen zur Erkrankung NNI an sich und zur Substitutionstherapie waren als vor Schulung. Dies galt in besonderem Maße für die Zufriedenheit mit Informationen zu eigenständigen Dosisanpassungen und zum Verhalten in Notfallsituationen. Zudem zeigte sich, dass die Patienten nach Schulung ein geringeres Maß an Sorgen und Ängsten hinsichtlich Langzeitfolgen der Glucocorticoid-Substitution aufwiesen. Ebenso konnte ein Zusammenhang zwischen Schulungsteilnahme und einer Zunahme des Selbstmanagements beobachtet werden. Anders als erwartet ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Lebensqualität vor vs. nach Schulungsteilnahme feststellen. Die Lebensqualität war jedoch umso höher, je größer die Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen war und je niedriger Sorgen und Ängste hinsichtlich der Glucocorticoid-Substitution waren.

Die Ergebnisse der Querschnittstudie zeichnen insgesamt ein deutlich positiveres Bild von der subjektiven Krankheits- und Therapiewahrnehmung als bisher in der Literatur beschrieben. Zudem waren Sorgen und Ängste hinsichtlich der Glucocorticoid-Substitution geringer ausgeprägt als erwartet. Nichtsdestotrotz ließ sich konkordant zu früheren Publikationen eine zum Teil sehr große Unzufriedenheit mit erhaltenen

Informationen feststellen. Die Ergebnisse der Längsschnittstudie deuten darauf hin, dass die standardisierte Patientenschulung ein geeignetes Instrument sein könnte, um die Zufriedenheit von Patienten mit NNI zu steigern, das Selbstmanagement zu stärken und gleichzeitig positiven Einfluss auf die Wahrnehmung der Substitutionstherapie nehmen könnte. Dies steht im Einklang mit Untersuchungen zu Patientenschulungen bei anderen chronischen Erkrankungen, wie Diabetes mellitus oder Herzinsuffizienz.

An diese Arbeit sollte sich nun eine Fall-Kontroll-Studie anschließen, um die Wirksamkeit der Patientenschulung zu belegen. Zukünftige Untersuchungen sollten zudem im Rahmen einer kontrollierten Studie den Zusammenhang zwischen Schulungsteilnahme und Lebensqualität genauer untersuchen. Möglicherweise muss hierfür ein längeres Follow-Up-Intervall und ein kürzerer Fragebogen gewählt werden. Darüber hinaus wären Subgruppen-Analysen interessant, um gegebenenfalls subgruppenspezifische Schulungsangebote entwickeln zu können. Langfristig sollte auch die Nachhaltigkeit der NNI-Schulung untersucht werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Lovas, K. and E.S. Husebye, *High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway*. Clin Endocrinol (Oxf), 2002. **56**(6): p. 787-91.
2. Willis, A.C. and F.P. Vince, *The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK*. Postgrad Med J, 1997. **73**(859): p. 286-8.
3. Olafsson, A.S. and H.A. Sigurjonsdottir, *INCREASING PREVALENCE OF ADDISON DISEASE: RESULTS FROM A NATIONWIDE STUDY*. Endocr Pract, 2016. **22**(1): p. 30-5.
4. Erichsen, M.M., et al., *Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(12): p. 4882-90.
5. Betterle, C., et al., *Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction*. Endocr Rev, 2002. **23**(3): p. 327-64.
6. Meyer, G., et al., *Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008-2012*. Eur J Endocrinol, 2014. **170**(3): p. 367-73.
7. Leblicq, C., et al., *Are guidelines for glucocorticoid coverage in adrenal insufficiency currently followed?* J Pediatr, 2011. **158**(3): p. 492-498.e1.
8. Bancos, I., et al., *Diagnosis and management of adrenal insufficiency*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2015. **3**(3): p. 216-226.
9. Paragliola, R.M. and S.M. Corsello, *Secondary adrenal insufficiency: from the physiopathology to the possible role of modified-release hydrocortisone treatment*. Minerva Endocrinol, 2018. **43**(2): p. 183-197.
10. Higham, C.E., G. Johannsson, and S.M. Shalet, *Hypopituitarism*. Lancet, 2016. **388**(10058): p. 2403-2415.
11. Hahner, S., et al., *Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(10): p. 3912-22.
12. Overman, R.A., J.Y. Yeh, and C.L. Deal, *Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013. **65**(2): p. 294-8.
13. van Staa, T.P., et al., *Use of oral corticosteroids in the United Kingdom*. Qjm, 2000. **93**(2): p. 105-11.
14. Couvaras, L., et al., *[Epidemiological description of long-term oral glucocorticoid use: Results from the French health insurance database]*. Rev Med Interne, 2018. **39**(10): p. 777-781.
15. Broersen, L.H., et al., *Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(6): p. 2171-80.
16. Munro, V., et al., *Recovery of adrenal function after chronic secondary adrenal insufficiency in patients with hypopituitarism*. Clin Endocrinol (Oxf), 2016. **85**(2): p. 216-22.
17. Joseph, R.M., et al., *Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review*. Semin Arthritis Rheum, 2016. **46**(1): p. 133-41.

18. Bleicken, B., et al., *Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients*. Am J Med Sci, 2010. **339**(6): p. 525-31.
19. Papierska, L. and M. Rabijewski, *Delay in diagnosis of adrenal insufficiency is a frequent cause of adrenal crisis*. Int J Endocrinol, 2013. **2013**: p. 482370.
20. Giordano, R., et al., *Dual-release Hydrocortisone in Addison's Disease - A Review of the Literature*. Eur Endocrinol, 2014. **10**(1): p. 75-78.
21. Johannsson, G., et al., *Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(2): p. 473-81.
22. Forss, M., et al., *Current practice of glucocorticoid replacement therapy and patient-perceived health outcomes in adrenal insufficiency - a worldwide patient survey*. BMC Endocr Disord, 2012. **12**: p. 8.
23. Allolio, B., *Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis*. Eur J Endocrinol, 2015. **172**(3): p. R115-24.
24. Arlt, W. and B. Allolio, *Adrenal insufficiency*. The Lancet, 2003. **361**(9372): p. 1881-1893.
25. Grossman, A., et al., *Therapy of endocrine disease: Perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across Europe*. Eur J Endocrinol, 2013. **169**(6): p. R165-75.
26. Bensing, S., et al., *Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency*. Clin Endocrinol (Oxf), 2008. **69**(5): p. 697-704.
27. Bergthorsdottir, R., et al., *Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(12): p. 4849-53.
28. Bleicken, B., et al., *Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency*. Clin Endocrinol (Oxf), 2010. **72**(3): p. 297-304.
29. Lovas, K., J.H. Loge, and E.S. Husebye, *Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 2002. **56**(5): p. 581-8.
30. Tiemensma, J., et al., *Psychological morbidity and impaired quality of life in patients with stable treatment for primary adrenal insufficiency: cross-sectional study and review of the literature*. Eur J Endocrinol, 2014. **171**(2): p. 171-82.
31. Kluger, N., et al., *Impaired health-related quality of life in Addison's disease--impact of replacement therapy, comorbidities and socio-economic factors*. Clin Endocrinol (Oxf), 2014. **81**(4): p. 511-8.
32. Aulinas, A. and S.M. Webb, *Health-related quality of life in primary and secondary adrenal insufficiency*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2014. **14**(6): p. 873-88.
33. Oksnes, M., R. Ross, and K. Lovas, *Optimal glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2015. **29**(1): p. 3-15.
34. Erichsen, M.M., et al., *Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death*. Eur J Endocrinol, 2009. **160**(2): p. 233-7.

35. Husebye, E.S., et al., *Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency*. J Intern Med, 2014. **275**(2): p. 104-15.
36. Smans, L.C., et al., *Increased use of antimicrobial agents and hospital admission for infections in patients with primary adrenal insufficiency: a cohort study*. Eur J Endocrinol, 2013. **168**(4): p. 609-14.
37. Giordano, R., et al., *Metabolic and cardiovascular profile in patients with Addison's disease under conventional glucocorticoid replacement*. J Endocrinol Invest, 2009. **32**(11): p. 917-23.
38. Lee, P. and J.R. Greenfield, *What is the optimal bone-preserving strategy for patients with Addison's disease?* Clin Endocrinol (Oxf), 2015. **83**(2): p. 157-61.
39. Hahner, S., et al., *High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(2): p. 407-16.
40. Meyer, G., et al., *Longitudinal AddiQoL scores may identify higher risk for adrenal crises in Addison's disease*. Endocrine, 2018. **60**(2): p. 355-361.
41. Smans, L.C., et al., *Incidence of adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency*. Clin Endocrinol (Oxf), 2016. **84**(1): p. 17-22.
42. Notter, A., S. Jenni, and E. Christ, *Evaluation of the frequency of adrenal crises and preventive measures in patients with primary and secondary adrenal insufficiency in Switzerland*. Swiss Med Wkly, 2018. **148**: p. w14586.
43. Hahner, S., et al., *Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies*. Eur J Endocrinol, 2010. **162**(3): p. 597-602.
44. White, K. and W. Arlt, *Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event*. Eur J Endocrinol, 2010. **162**(1): p. 115-20.
45. Ono, Y., et al., *Clinical features and practice patterns of treatment for adrenal crisis: a nationwide cross-sectional study in Japan*. Eur J Endocrinol, 2017. **176**(3): p. 329-337.
46. Amrein, K., G. Martucci, and S. Hahner, *Understanding adrenal crisis*. Intensive Care Med, 2017.
47. Hahner, S., S. Burger-Stritt, and B. Allolio, *Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency*. Eur J Endocrinol, 2013. **169**(2): p. 147-54.
48. Wass, J.A. and W. Arlt, *How to avoid precipitating an acute adrenal crisis*. Bmj, 2012. **345**: p. e6333.
49. Burger-Stritt, S., et al., *Management of adrenal emergencies in educated patients with adrenal insufficiency-A prospective study*. Clin Endocrinol (Oxf), 2018. **89**(1): p. 22-29.
50. Chapman, S.C., et al., *Glucocorticoid therapy for adrenal insufficiency: nonadherence, concerns and dissatisfaction with information*. Clin Endocrinol (Oxf), 2016. **84**(5): p. 664-71.
51. Touraine, P., G. Chenuc, and C. Colin, *Self-perceived health status of patients with adrenal insufficiency receiving glucocorticoid replacement therapy - French data from a worldwide patient survey*. Ann Endocrinol (Paris), 2015. **76**(1): p. 9-12.

52. Flemming, T.G. and L.O. Kristensen, *Quality of self-care in patients on replacement therapy with hydrocortisone*. J Intern Med, 1999. **246**(5): p. 497-501.
53. Tiemensma, J., et al., *Patients with adrenal insufficiency hate their medication: concerns and stronger beliefs about the necessity of hydrocortisone intake are associated with more negative illness perceptions*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(10): p. 3668-76.
54. Horne, R. and J. Weinman, *Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness*. J Psychosom Res, 1999. **47**(6): p. 555-67.
55. Kumar, K., et al., *Determinants of adherence to disease modifying anti-rheumatic drugs in White British and South Asian patients with rheumatoid arthritis: a cross sectional study*. BMC Musculoskelet Disord, 2015. **16**: p. 396.
56. Krauskopf, K., et al., *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Illness and Medication Beliefs are Associated with Medication Adherence*. Copd, 2015. **12**(2): p. 151-64.
57. Iudici, M., et al., *Glucocorticoids in systemic sclerosis: patients' beliefs and treatment adherence*. Scand J Rheumatol, 2015. **44**(3): p. 229-37.
58. Kaplan, R.M. and A.L. Ries, *Quality of life: concept and definition*. Copd, 2007. **4**(3): p. 263-71.
59. Oksnes, M., et al., *Quality of life in European patients with Addison's disease: validity of the disease-specific questionnaire AddiQoL*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(2): p. 568-76.
60. van der Valk, E.S., et al., *Decreased physical activity, reduced QoL and presence of debilitating fatigue in patients with Addison's disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 2016. **85**(3): p. 354-60.
61. Riedel, M., et al., *Quality of life in patients with Addison's disease: effects of different cortisol replacement modes*. Exp Clin Endocrinol, 1993. **101**(2): p. 106-11.
62. Gurnell, E.M., et al., *Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(2): p. 400-9.
63. Quinkler, M., et al., *Modified-release hydrocortisone decreases BMI and HbA1c in patients with primary and secondary adrenal insufficiency*. Eur J Endocrinol, 2015. **172**(5): p. 619-26.
64. Meyer, G., et al., *What affects the quality of life in autoimmune Addison's disease?* Horm Metab Res, 2013. **45**(2): p. 92-5.
65. Binder, G., et al., *Effects of dehydroepiandrosterone therapy on pubic hair growth and psychological well-being in adolescent girls and young women with central adrenal insufficiency: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(4): p. 1182-90.
66. Alkatib, A.A., et al., *A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(10): p. 3676-81.
67. Dhatariya, K.K., et al., *Dehydroepiandrosterone replacement therapy in hypoadrenal women: protein anabolism and skeletal muscle function*. Mayo Clin Proc, 2008. **83**(11): p. 1218-25.

68. Faller, H., A. Reusch, and K. Meng, *Innovative Schulungskonzepte in der medizinischen Rehabilitation*. Bundesgesundheitsblatt, 2011. **54**: p. 444-450.
69. Faller, H., A. Reusch, and K. Meng, *DGRW-Update: Patientenschulung*. Rehabilitation, 2011. **50**(05): p. 284-291.
70. Musekamp, G., et al., *Improved self-management skills predict improvements in quality of life and depression in patients with chronic disorders*. Patient Educ Couns, 2016. **99**(8): p. 1355-61.
71. Holman, H. and K. Lorig, *Patients as partners in managing chronic disease. Partnership is a prerequisite for effective and efficient health care*. Bmj, 2000. **320**(7234): p. 526-7.
72. Lorig, K.R., et al., *Effect of a self-management program on patients with chronic disease*. Eff Clin Pract, 2001. **4**(6): p. 256-62.
73. Musekamp, G., et al., *Does improvement in self-management skills predict improvement in quality of life and depressive symptoms? A prospective study in patients with heart failure up to one year after self-management education*. BMC Cardiovasc Disord, 2017. **17**(1): p. 51.
74. Turner, R.M., et al., *Evaluation of a Diabetes Self-Management Program: Claims Analysis on Comorbid Illnesses, Health Care Utilization, and Cost*. J Med Internet Res, 2018. **20**(6): p. e207.
75. Repping-Wuts, H.J., et al., *A glucocorticoid education group meeting: an effective strategy for improving self-management to prevent adrenal crisis*. Eur J Endocrinol, 2013. **169**(1): p. 17-22.
76. Burger-Stritt, S., et al., *Standardised patient education in adrenal insufficiency: a prospective multi-centre evaluation*. 2020. **183**(2): p. 119.
77. Mahler, C., et al., *Psychometric properties of a German version of the "Satisfaction with Information about Medicines Scale" (SIMS-D)*. Value Health, 2009. **12**(8): p. 1176-9.
78. Mahler, C., et al., *Assessing reported adherence to pharmacological treatment recommendations. Translation and evaluation of the Medication Adherence Report Scale (MARS) in Germany*. J Eval Clin Pract, 2010. **16**(3): p. 574-9.
79. Mahler, C., et al., *Patients' beliefs about medicines in a primary care setting in Germany*. J Eval Clin Pract, 2012. **18**(2): p. 409-13.
80. Lovas, K., et al., *Development of a disease-specific quality of life questionnaire in Addison's disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(2): p. 545-51.
81. Horne, R., M. Hankins, and R. Jenkins, *The Satisfaction with Information about Medicines Scale (SIMS): a new measurement tool for audit and research*. Qual Health Care, 2001. **10**(3): p. 135-40.
82. Tiemensma, J., et al., *Negative illness perceptions are associated with impaired quality of life in patients after long-term remission of Cushing's syndrome*. Eur J Endocrinol, 2011. **165**(4): p. 527-35.
83. Shepherd, L.M., et al., *Exploration of knowledge and understanding in patients with primary adrenal insufficiency: a mixed methods study*. BMC Endocr Disord, 2017. **17**(1): p. 47.
84. Burger-Stritt, S., et al., *Management of adrenal emergencies in educated patients with adrenal insufficiency-A prospective study*. Clin Endocrinol (Oxf), 2018.

85. Fischer, J., A. Wimmer, and J. Mahlich, *Medikamentenadhärenz in der Asthmathérapie – eine strukturierte Übersicht*. *Pneumologie*, 2013. **67**(07): p. 406-414.
86. Ferrante, D., et al., *Long-term results after a telephone intervention in chronic heart failure: DIAL (Randomized Trial of Phone Intervention in Chronic Heart Failure) follow-up*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **56**(5): p. 372-8.
87. Petersenn, S., J. Honegger, and M. Quinkler, *National German Audit of Diagnosis, Treatment, and Teaching in Secondary Adrenal Insufficiency*. *Horm Metab Res*, 2017. **49**(8): p. 580-588.
88. Braun, A.K., et al., *SGS: a structured treatment and teaching programme for older patients with diabetes mellitus--a prospective randomised controlled multi-centre trial*. *Age Ageing*, 2009. **38**(4): p. 390-6.
89. Orth-Gomer, K., et al., *Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD)*. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2009. **2**(1): p. 25-32.

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Frau Hahner für die Überlassung dieses spannenden Themas, die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten und die stete Ermutigung an Kongressen und wissenschaftlichen Veranstaltungen teilzunehmen, sodass ich umfassende Einblicke in die Nebenniereninsuffizienz-Forschung gewinnen durfte.

Stephanie Burger-Stritt möchte ich für die exzellente Betreuung danken: Nicht nur in Würzburg, sondern auch nach deinem Umzug nach Schweden hattest du stets ein offenes Ohr für mich und meine Probleme.

Besonderen Dank möchte ich Herrn Professor Faller aussprechen, der mich in besonderem Maße in der Endphase der Promotion unterstützt hat. Vielen Dank für die wertvollen methodischen Hinweise, die Bereitstellung von Sekundärliteratur und die Unterstützung des Schreibprozesses.

Herzlich bedanken möchte ich mich darüber hinaus bei den Patienten und Patientinnen, die sich zum Teil trotz gesundheitlicher Beschwerden zur Studienteilnahme bereit erklärt und sich Zeit für die Beantwortung der umfangreichen Fragebögen genommen haben.

Für die freundliche Kooperation möchte ich zudem den beteiligten Studienzentren in Oldenburg, Berlin-Charlottenburg, Berlin Charité, Rostock, Schwerin und Frankfurt danken.

Zuletzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie bedanken. Ihr habt mich nicht nur während meines gesamten Studiums, sondern insbesondere auch während meiner Doktorarbeit begleitet, unterstützt und stets ermutigt, meinen eigenen Weg zu gehen. Es tut gut, euch an meiner Seite zu wissen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Rebecca Theodora Paul
Geburtsdatum: 13.12.1992
Geburtsort: Fritzlar

Ausbildung

10/2015 – 05/2020 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
10/2013 – 09/2015 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck, Lübeck
09/2003 – 06/2012 Gustav-Stresemann-Gymnasium, Bad Wildungen

Praxiserfahrung

Praktisches Jahr
01/2020 – 03/2020 Innere Medizin, Spital Einsiedeln, Schweiz
09/2019 – 12/2019 Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Aschaffenburg
05/2019 – 09/2019 Chirurgie, Main-Spessart-Klinikum Lohr am Main

Stipendium

03/2014 – 05/2020 Förderung durch das Evangelische Studienwerk Villigst

Auslandsaufenthalte

08/2012 – 08/2013 Entwicklungspolitischer Freiwilligendienst „weltwärts“ in Bolivien
08/2009 – 02/2010 Auslandsschuljahr Naturbruksgymnasium Bollerup, Schweden

Wissenschaftliche Projekte

08/2016 – heute Medizinische Doktorandin im Fachbereich Endokrinologie, Dokormutter Frau Prof. Hahner, Universitätsklinikum Würzburg

Titel der Dissertation:

„Subjektive Krankheitswahrnehmung, Therapieadhärenz und Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen bei Patienten mit chronischer Nebenniereninsuffizienz – Zusammenhang mit der Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung“ (Clintrials.gov Nr.: NCT03399383)

2018

Teilnahme und Vortrag 6. Nebennierenrindeninsuffizienz-Schulungstreffen, Hamburg

2017

Teilnahme und Posterpräsentation DGE (Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie), Würzburg

Würzburg, 17.07.2020