

**Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. S. Frantz**

**Komorbiditäten bei Patienten mit chronischer Nebenniereninsuffizienz
mit dem Fokus auf Nebennierenkrisen, kardiovaskuläre Risikofaktoren
und die Knochengesundheit
– eine Querschnittsanalyse –**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Danijela Milovanovic
aus Belgrad (Serbien)
Würzburg, September 2017**

Referentin: Prof. Dr. med. S. Hahner

Korreferent: Prof. Dr. med. P. Kranke

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

07.06.2018

Die Promovendin ist Ärztin

Für mein Bruderherz

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1. Einleitung.....	1
1.1. Nebennierenrinde – endokrines Erfolgsorgan.....	1
1.1.2. Mineralocorticoide	2
1.1.1. Glucocorticoide	3
1.1.2. Dehydroepiandrosteron.....	4
1.2. Ätiologie der Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI)	6
1.2.1. Genese und Epidemiologie der primären NNRI	7
1.2.2. Genese und Epidemiologie der sekundären NNRI	8
1.3. Klinisches Bild der NNRI	10
1.4. Diagnostik der NNRI.....	11
1.5. Therapie der NNRI	13
2. Nebennierenkrise (NNK).....	19
2.1. Definition der NNK.....	19
2.2. Inzidenz der NNK	21
2.3. Auslöser und Pathophysiologie der NNK.....	22
2.4. Therapie der NNK.....	24
3. Wissenschaftliche Zielsetzung.....	24
4. Material und Methoden	26
4.1. Fragebogen	28
4.2. Einschluss und Ausschlusskriterien.....	30
4.3. Fragestellung.....	31
4.4. Auswahl des Patientenkollektivs.....	31
5. Statistische Auswertung.....	33
6. Ergebnisse.....	34
6.1. Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	34

6.2.	Glucocorticoidsubstitution.....	38
6.3.	Nebennierenkrise	41
6.4.	Begleiterkrankungsprofil des untersuchten Patientenkollektivs	43
6.5.	Krankheitsbedingte Freizeit- und Berufseinschränkungen	52
6.6.	Subjektive Einschätzung des <i>Coping</i> sowie der eigenen Gesundheit und der körperlichen Belastbarkeit.....	54
6.7.	Prädiktoren zum Auftreten der Nebennierenkrisen.....	57
7.	Diskussion.....	60
7.1.	Studiendesign und Patientengut.....	60
7.2.	Glucocorticoidsubstitutionsregime und Dosisanpassung.....	61
7.3.	Definition der Nebennierenkrise	63
7.4.	Inzidenz der Nebennierenkrise	65
7.5.	Auslöser und Risikofaktoren zum Auftreten der Nebennierenkrise	67
7.6.	Präventionsstrategien.....	69
7.7.	Komorbiditäten des untersuchten Patientenguts	72
7.7.1.	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	72
7.7.2.	Knochengesundheit.....	75
8.	Zusammenfassung.....	78
9.	Literaturverzeichnis	80
10.	Anlagen.....	87
11.	Danksagung	94
12.	Lebenslauf.....	95

Abkürzungsverzeichnis

NNR	Nebennierenrinde
ACTH	Corticotrophin
NNRI	Nebennierenrindeninsuffizienz
NNK	Nebennierenkrise
HPA	Hypothalamus-adrenocorticotrope Achse
CRH	Corticotrophin-releasing-Hormon
CBG	Cortisol-bindendes-Globulin
APS	Polyglanduläres Autoimmunsyndrom
APECED	Autoimmune Polyendocrinopathie- Candidiasis-Ectodermaldystrophie
MSH	Melanozyten-stimulierendes-Hormon
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
POMC	Proopiomelanocortin
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
GC	Glucocorticoide
GH	Wachstumshormon
TSH	Thyroidea-stimulierendes-Hormon
KOF	Körperoberfläche
HIV	Humanes Immunodefizienz Virus
IL	Interleukin
TNF α	Tumor-Nekrose-Faktor- α

BMI	Body-Mass-Index
ZVD	Zentraler Venendruck
ADH	Antidiuretisches Hormon
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
cAMP	Cyklisches Adenosinmonophosphat
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEAS	Dehydroepiandrosteron Sulphat
MC2R	Melanocortin-2-Typ-Rezeptor
11 β HSD	11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase
SHIP	Study of Health in Pomerania
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
CMV	Cytomegalie-Virus

1. Einleitung

Die Nebenniere stellt ein im Retroperitoneum liegendes paariges Organ mesodermaler Herkunft dar, das dem oberen Pol der Nieren aufliegt. Das kleine, dreieckig imponierende Organ besteht aus einem Mark und einer Rinde, die sich in ihrer Entstehung und Funktion deutlich voneinander unterscheiden. Das Nebennierenmark umfasst neuroendokrine Zellen und ist Teil des autonomen sympathischen Nervensystems. Es sezerniert Katecholamine, insbesondere Adrenalin, in die systemische Zirkulation. Die Nebennierenrinde (NNR) wird durch zwei Regelkreise reguliert, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) sowie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Diese übergeordneten Instanzen sind in der Lage, durch intensivierte oder reduzierte Produktion eigener Hormone die Funktion der NNR variabel zu stimulieren¹.

1.1. Nebennierenrinde – endokrines Erfolgsorgan

Die Nebennierenrinde besteht histologisch aus drei verschiedenen Schichten, die für die Produktion einzelner Steroidhormone zuständig sind: Die *zona glomerulosa* (Sekretion von Mineralocorticoiden), die *zona fasciculata* (Sekretion von Glucocorticoiden) und die *zona reticularis* (Sekretion von Dehydroepiandrosteron (DHEA) und anderen Vorläufersteroiden der Androgen- und Östrogensynthese). Die Sekretion dieser Hormone unterliegt einem Regelkreis, dessen Funktion von enormer Bedeutung für den physiologischen Ablauf im menschlichen Körper ist. Ein Ausfall der endokrinen Funktion der Nebenniere, sei es aufgrund der unzureichenden Funktion des Organs selbst oder durch vollständigen oder partiellen Ausfall einer der

übergeordneten Instanzen, äußert sich in einer behandlungsbedürftigen Störung, die untherapiert bis hin zum Tod der Betroffenen führen kann^{1,3}.

1.1.2. Mineralocorticoide

Mineralocorticoide sind Steroidhormone, die in der *zona glomerulosa* der Nebennierenrinde produziert werden. Das bedeutsamste Mineralocorticoid beim Menschen ist Aldosteron, dessen Hauptfunktion die Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes darstellt. Im distalen Tubulus und im Sammelrohr der Niere bewirkt Aldosteron eine Natrium- und Wasserrückresorption sowie eine Kaliumsekretion durch die Aktivierung der Expression der Na⁺/K⁺-ATPase. Dies führt zu einer konsekutiven Abnahme der Serumkaliumkonzentration, einer Zunahme der Serumnatriumkonzentration sowie einer Volumenzunahme: die maßgeblichen Determinanten der Blutdruckregulation.

Der Mineralocorticoidrezeptor ist ein ligandengesteuerter Transkriptionsfaktor, der eine hohe Affinität für Cortisol aufweist. Cortisol und Aldosteron konkurrieren am Mineralocorticoidrezeptor im proximalen Tubulus der Niere. Eine Regulation erfolgt durch die Präsenz zweier Isoformen der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (11 β HSD). Da Cortisol eine hundertfach höhere Plasmakonzentration als Aldosteron aufweist, wird die Bindung des Aldosterons am Rezeptor durch die 11 β HSD-Isoform-2 ermöglicht, indem sie das aktive Cortisol zum inaktiven Cortison am Zielort umwandelt^{12,89}.

Im Gegensatz zu Glucocorticoiden und adrenalen Androgenen unterliegt die Sekretion der Mineralocorticoide nicht dem Hypothalamus-Hypophysen-

Nebennieren-Regelkreis sondern fast gänzlich dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Dem zufolge liegt nur bei der primären Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI) ein konsekutiver, behandlungsbedürftiger Mineralocorticoidmangel vor, nicht aber bei der sekundären NNRI.

1.1.1. Glucocorticoide

Die Funktion dieses Steroidhormons ist vielfältig und lebensnotwendig. Sie umfasst neben der katabolen Beeinflussung der Protein-, Glukose- und Lipidstoffwechsellage, hämatopoetische, antientzündliche^{3,22} eine mineralocorticoide Wirkung^{1,89}. Des Weiteren konnte bewiesen werden, dass eine intakte Glucocorticoid-Ausschüttung für die adäquate Wirkung von Katecholaminen, insbesondere Adrenalin, notwendig ist^{2,12}.

Die Sekretion der Glucocorticoide erfolgt pulsatil und unterliegt einem zirkadianen Rhythmus, dessen Höhepunkt morgens zwischen sechs und neun Uhr und Tiefpunkt zwischen 23 und ein Uhr beobachtet werden kann. Die morgendliche Sezernierung des Cortisols beginnt um circa vier Uhr und spielt eine große Rolle bei der Erhöhung des Serum-Glucosespiegels, indem es die hepatische Gluconeogenese anregt^{3,97}. Ferner ist die Erhöhung des Cortisols für die morgendliche Aufwachreaktion mitverantwortlich. In Stresssituationen kann die Nebennierenrinde die Glucocorticoiddosis bis auf das zehnfache erhöhen um den Mehrbedarf adäquat zu decken⁹⁹.

Wenn Corticotropin-releasing-Hormon (CRH) ausgeschüttet wird, sorgt es für die Freisetzung von bereits vorhandenem Corticotropin (ACTH) seitens der Hypophyse

bzw. für seine Neosynthese aus Proopiomelanocortin (POMC). ACTH wird im Anschluss über den venösen Abfluss der Hypophyse die Melanocortin-Typ-2-Rezeptoren (MC2R- oder ACTH-Rezeptor) in der NNR erreichen und über den G-Protein-gekoppelten Rezeptor die cAMP-Konzentration (*second messenger*) erhöhen, so dass durch Translokation von Cholesterol zur mitochondrialen Membran die Steroidogenese mit dem Endprodukt Cortisol angeregt wird³.

Cortisol findet sich im Blut zu circa 85% hochaffinem corticosteroidbindendem Globulin (CBG) und niedrigaffinem Albumin proteingebunden. Daneben liegt ein kleiner Teil von fünf bis zehn Prozent in freier Form vor^{1,3,73}. Nur dieser kleine Anteil des frei zirkulierenden Cortisols stellt die biologisch aktive Form dar und ist in der Lage in die Zellen des Zielgewebes zu diffundieren um biologische Effekte hervorzurufen^{3,27}.

1.1.2. Dehydroepiandrosteron

Dehydroepiandrosteron (DHEA) und sein Sulphat-Ester (DHEAS) sind im menschlichen Körper am häufigsten anzutreffende adrenale Steroide, die durch Biokonversion in Androgene bzw. Östrogene umgewandelt werden. Die DHEA-Produktion variiert im Laufe des Lebens und erreicht maximale Serumspiegel bei Geburt, kurz vor der Pubertät sowie zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, wonach sie stetig abnimmt. Sie unterliegt, wie auch die Glucocorticoide, einer ACTH-Kontrolle^{27,35,50,90}.

Die Funktionen von DHEA sind sehr vielfältig und in ihrer Komplexität noch nicht endgültig verstanden. Die endokrine Funktion umfasst bei Frauen hauptsächlich eine

Umwandlung in Androgene, bei Männern in Östrogene bzw. Androgene bei niedrigem Androgenhaushalt. Während bei Männern der Hoden größtenteils die Androgenproduktion übernimmt, ist bei Frauen ein Mangel an DHEA mit einem imminnten Mangel an Sexualhormonen verbunden²⁷. Des Weiteren besitzt DHEA eine neurosteroidale Funktion unter anderem durch Bindung an die NMDA- und GABA-Rezeptor⁶⁵. Daneben hat DHEA immunmodulatorische sowie vasodilatierende Effekte und ist in der Lage, die Glukose-6-Phosphatdehydrogenase zu inhibieren, dessen Aktivierung mit Atherosklerose und malignen Erkrankungen einhergehen kann⁹⁰.

Sowohl bei primärer als auch bei sekundärer NNRI zeigt sich ein Mangel an DHEA, der in einigen Studien mit niedriger gesundheitsbezogener Lebensqualität in Verbindung gebracht wird^{22,27,49,50,52,63,64,90}. Es konnte gezeigt werden, dass eine Substitution von 12,5 bis 50mg DHEA pro Tag eine signifikante Besserung der Stimmung, Sexualität und des subjektiven Wohlbefindens - nicht nur bei weiblichen Patientinnen - bewirken⁶⁵. Ferner führt die Substitution zu einem Nachwachsen der Scham- und Achselbehaarung sowie zu einer Zunahme des Hautfettgehalts nach mehreren Monaten^{12,15,35,49,50,90}. Andererseits ergab 2009 eine systematische Literaturrecherche von Alkatib et al., dass die Effekte von DHEA allenfalls eine moderate Verbesserung bezüglich Ängstlichkeit und sexuellem Wohlbefinden bei Patientinnen mit NNRI bewirken⁹¹. In dem 2014 veröffentlichten Leitfaden zur androgenen Therapie bei Frauen wurde eine DHEA-Therapie aufgrund fehlender Studien zu Langzeitrisiken und einer zu schwachen Datenlage hinsichtlich der Symptombesserung nicht empfohlen⁹². Die endokrine Fachgesellschaft spricht sich

aktuell bei weiblichen Patientinnen mit primärer NNRI, die an Abgeschlagenheit und depressiver Verstimmung trotz optimierter Gluco- und Mineralocorticoidmedikation leiden, für eine 6-monatige Testphase mit DHEA aus, die je nach Therapierfolg fortgesetzt bzw. abgesetzt werden sollte⁹⁶.

1.2. Ätiologie der Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI)

Die NNRI ist durch die Unterfunktion der Nebenniere selbst oder einer ihren übergeordneten Instanzen gekennzeichnet. Je nach Lokalisation der ursächlichen Störung lässt sich die NNRI in eine primäre (Störung im Bereich der Nebenniere selbst) und eine sekundäre Form (Störung im Bereich der Hypophyse) einteilen. Ist die hypothalamische Sekretion von Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) betroffen, spricht man auch von einer tertiären Form. Oftmals wird diese Form jedoch zur sekundärer Nebenniereninsuffizienz gezählt.

Die NNRI kann je nach der Entstehungsursache passager oder chronisch sein. Die häufigste Ursache einer passageren NNRI ist eine hochdosierte Corticoidtherapie, die die sogenannte „Cushing-Schwelle“ übersteigt (respektive 7,5mg Prednison oder Prednisolon pro Tag). Durch endogene Rückkopplungsmechanismen resultiert die exogene Glucocorticoidgabe in einer Suppression der corticotropen Zellen und somit auch in einer Atrophie der Nebennierenrinde^{3,24}. Diese Form kann in seltenen Fällen chronifizieren und zur dauerhaften Unterfunktion der corticotropen Achse führen, die einer lebenslänglichen Substitutionstherapie bedarf.

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass selbst die als adäquat substituiert geltenden Patienten mit NNRI im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine signifikant erhöhte Sterblichkeitsrate aufweisen. Ursächlich hierfür sind insbesondere

akute Ereignisse wie Nebennierenkrisen, Infektionen, respiratorische Probleme oder kardiovaskuläre Ereignisse^{5,6,44,76,84}. Die unbehandelte NNRI weist eine sehr hohe Morbidität und Mortalität auf^{3,105}, weshalb einer zeitgerechten Diagnostik und adäquaten Therapie große Bedeutung zukommt.

1.2.1. Genese und Epidemiologie der primären NNRI

Bei der primären NNRI handelt es sich um eine unzureichende Produktion der Glucocorticoide, Mineralocorticoide sowie der adrenalen Androgenvorläufersteroiden aufgrund einer irreversiblen Zerstörung der Nebennierenrinde^{3,7}. Als Thomas Addison, renommierter Dermatologe am Guy's Hospital in London, 1855 sein Hauptwerk *On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules* veröffentlichte, wurde erstmalig die bronzefarbene Hautverfärbung mit der Nebenniereninsuffizienz in Verbindung gebracht^{8,9,10}. Damals galt als Hauptursache der primären NNRI die Zerstörung der Nebennieren durch Tuberkulose, die in heutiger Zeit in den Industrieländern eine eher untergeordnete Rolle spielt^{3,11-14,35}. Der primären NNRI liegt mittlerweile in Ländern, in denen die Tuberkulose weniger verbreitet ist, zu 80-90% eine Autoimmunadrenalitis zugrunde^{13,35}, die mit einer Atrophie der Nebennierenrinde einhergeht³. Circa 60% der Autoimmunadrenalitiden kommen im Rahmen eines polyglandulären Autoimmunsyndroms (APS) vor¹³.

Eine NNRI kann daneben iatrogener Natur sein, getriggert durch Medikamente, die durch Enzyminhibition adrenostatisch auf die Steroidogenese der Nebennierenrinde wirken (z.B. Metopiron, Ketoconazol, Etomidat)^{3,11,16-19}. Des Weiteren gibt es Pharmaka, die die ACTH-Freisetzung hemmen (z.B. das Somatostatinanalogon

Pasireotid) oder die Glucocorticoid-Wirkung in der Peripherie blockieren (z.B. Mifepriston).

Eine Beschleunigung des Cortisolmetabolismus erfolgt durch die Induktion des in der Leber synthetisierten Enzyms CYP3A4 durch Medikamente (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskrautpräparate)^{15,19}.

Die primäre NNRI hat eine Prävalenz von 93-140 per Million und eine Inzidenz von 4,7-6,2 pro Million mit steigender Tendenz in der weißen Bevölkerung. Sie betrifft vorwiegend Frauen^{12,15,87,88}.

Autoimmundandrenalitis	bei isolierter Adrenalitis oder im Rahmen eines Autoimmunen Polyglandulären Syndroms (APS Typ 1, APS Typ 2, APS Typ 4)
Infektiöse Adrenalitis	bei Tuberculose, HIV-1, CMV, Mukosen, Histoplasmose, Cryptococcose, Syphilis, <i>Trypanosoma brucei</i> -Infektionen
Bilaterale adrenale Hämorrhagie	bei Meningokokken-Sepsis (Waterhouse-Friderichsen-Sepsis), Primäres Antiphospholipid-Syndrom
Bilaterale Adrenalectomie	nach Resektionen der bilateralen Raumforderungen der NN oder als <i>ultima ratio</i> bei Morbus Cushing
Bilaterale NN-Metastasierung	bei Bronchial-, Mamma- oder Colonkarzinomen
Bilaterale adrenale Infiltration	bei malignen- (Lymphomen) oder infiltrierenden Erkrankungen (Amyloidose, Hämochromatose)
Medikamentös- induzierte NNRI	Therapie mit Adrenostatika (Aminoglutethimid, Metopiron, Ketoconazol, Etomidat) nach medikamentöser Induktion von CYP450 (Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin)
Genetische Defekte	bei kongenitaler adrener Hyperplasie, Adrenogenitalem Syndrom, Adrenoleukodystrophie usw.

Tabelle 1: Synopsis der Ursachen primärer NNRI mit dem korrelierenden pathophysiologischen Mechanismus¹³

1.2.2. Genese und Epidemiologie der sekundären NNRI

Bei der sekundären NNRI liegt der Defekt an der gestörten Funktion der *HPA*-Achse und geht somit mit verminderter Sekretion von adrenocorticotropen Hormon (ACTH) oder *Corticotropin-releasing Hormon* (CRH) einher, was eine unzureichende hormonelle Stimulation der NNR bzw. zwangsläufig ihre Atrophie zur Folge hat^{3,13}.

Die Prävalenz beträgt 150-280 per Million, Frauen sind häufiger betroffen als Männer¹⁵.

Die zugrundeliegenden Ursachen können vielfältig sein. Zu den häufigsten zählen eine längerfristige und supraphysiologisch dosierte Glucocorticoidtherapie, die abrupt abgesetzt wird. Unter Glucocorticoidanwendung kommt es zu einer mangelnden ACTH-Stimulation durch Suppression der corticotrophen Zellen und somit konsekutiv zu einer Atrophie der adrenalen Cortices^{3,12,24,27}. Des Weiteren spielen Hypophysenadenome eine entscheidende Rolle in der Entstehung der sekundären NNRI. Wegen der engen räumlichen Verhältnisse in der *Sella turcica* kommt es zur Verdrängung der Hypophyse und somit in der Folge zur unzureichenden Hormonausschüttung³⁵. Auch eine operative Resektion, eine Bestrahlung oder ein traumatischer Mechanismus (beispielsweise ein Hypophysenstielabriss) können ähnliche Konsequenzen haben¹².

Hypophysenadenome	Hormonaktive oder -inaktive Adenome
Sonstige Tumore der Hypophyse/ Hypothalamus	Meningeome, Kraniopharyngeome Ependymome, cerebrale Metastasen usw.
Bestrahlung der Hypophysenregion	bei therapeutischer oder prophylaktischer punktuelle- oder Ganzhirnradiatio
Lymphozytäre Infiltration	bei autoimmuner Hypophysitis oder medikamenten- induziert (z.B. Checkpoint-Inhibitoren, Interferone)
Hypophysen-Apoplexie, Sheehan- Syndrom	bei postpartal vorkommender Durchblutungsstörung oder Apoplexie der Hypophyse
Infektiöse/ granulomatöse Infiltration	bei Morbus Wegener, Sarkoidose
Iatrogene sekundäre NNRI	nach längerer Applikation der Glucocorticoid- medikation oberhalb der Cushing- Schwelle
Schädel- Hirn- Trauma	bei traumatischem Hypophysenstielabriss

Tabelle 2: Synopsis der Ursachen sekundärer NNRI mit dem korrelierenden pathophysiologischen Mechanismus¹³

1.3. Klinisches Bild der NNRI

Die klinische Symptomatik der NNRI umfasst Müdigkeit, Adynamie, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust, Fieber, Hypotension und Hypoglykämie, Übelkeit und Schwindel, Myalgien sowie einen Libidoverlust. Gelegentlich finden sich bei diesen Patienten auch elektrokardiographische Auffälligkeiten, die an eine strukturelle Herzerkrankung denken lassen^{22,23}. Der Mineralocorticoid-Mangel bewirkt bei der primären NNRI eine orthostatische Hypotension, Schwindel, Anstieg des Serum-Creatinins sowie sogenannten „Salzhunger“, der durch Elektrolytverschiebung zustandekommt (Hyponatriämie und Hyperkaliämie)^{12,13,22}.

Bei den Kindern mit primärer NNRI ist das Kardinalsymptom ein rezidivierender Krampfanfall, der durch die Hypoglykämie zustande kommt¹².

Die relativ unspezifische Symptomatik führt oft zu großer Latenz zwischen Beschwerdebeginn und korrekter Diagnose und zu häufigen Fehldiagnosen, z.B. aus dem psychiatrischen Formenkreis^{12,13,20,21,22,77}. Eine Querschnittsanalyse von Bleicken et al. 2010 dokumentierte, dass bei lediglich 59% der männlichen und <30% der weiblichen Patienten des untersuchten Patientenkollektivs innerhalb der ersten sechs Monate die korrekte Diagnosestellung erfolgte⁷⁷.

Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Adynamie, Appetitlosigkeit intestinaler Beschwerden, Übelkeit, Gelenksbeschwerden, Myalgie, Fieber Gewichtsverlust, Hypoglykämieeigung (Krampfanfälle bei Kindern) Anämie, relative Lymphozytose, Eosinophilie, Hypercalciämie, leichter TSH-Anstieg	Glucocorticoidmangel
Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Salzhunger, (orthostatische) Hypotension Creatinin-Anstieg, Hyponatriämie, Hyperkaliämie	Mineralocorticoidmangel
bei weiblichen Patienten: Trockene Haut, Juckreiz, Libidominderung bis hin zum -verlust, Verlust der Achsel- und Schambehaarung, Aussetzen von Menarche/ Pubarche bei Jugendlichen	Adrenaler Androgenmangel
Hyperpigmentation bei prim. NNRI	gesteigerte Produktion von MSH als POMC-Abbauprodukt
blasses Hautcolorit bei sek. NNRI	Mangel an POMC/seinen Spaltprodukten

Tabelle 3: Klinische Symptomatik, laborchemische Befunde und wegweisende Stigmata bei NNRI mit jeweiligem pathophysiologischem Korrelat

1.4. Diagnostik der NNRI

Da basale Bestimmungen der Hormone der Hypophysen-Nebennieren-Achse insbesondere bei sekundärer Nebenniereninsuffizienz noch normwertige Befunde ergeben können, erfolgt als Standard-Test zum Nachweis einer NNRI eine dynamische Testung mittels ACTH-Stimulations-Test (auch Synacthen-Test genannt). Die Cortisol-Konzentration im Serum wird vor und (30, 45 und/oder) 60 Minuten nach

der intravenösen Applikation von 250µg 1-24 ACTH-Präparat (Synacthen®) gemessen. Beim Gesunden würde dies eine Erhöhung der Cortisol-Sekretion auf Spitzenwerte von über 500nmol/l hervorrufen, was aber beim Patienten mit NNRI nicht beobachtet werden kann. Die Diagnosesicherung erfolgt bei einem Serum-Cortisol-Wert <500nmol/l^{12,25-27}. Die weitere Differenzierung zwischen primärer und sekundärer NNRI kann durch die Bestimmung des Plasma-ACTH-Wertes erfolgen. Während das Plasma-ACTH bei primärer NNRI erhöht ist, finden sich bei sekundärer NNRI niedrig-normale bis erniedrigte Werte.

Bei manifester und laborchemisch bestätigter primärer NNRI wird die Diagnostik durch die Suche nach Vorliegen von Nebennieren-Autoantikörper ergänzt. Diese Antikörper sind in den meisten Fällen gegen die 21-Hydroxylase gerichtet^{7,11}. Bei männlichen Patienten, bei denen keine Antikörper nachgewiesen werden können, sollte die Konzentration der langkettigen Fettsäuren bestimmt werden, um eine Adrenoleukodystrophie oder eine Andrenomyeloneuropathie ausschließen zu können¹².

Beim Verdacht auf das Vorliegen einer sekundären NNRI gilt der Insulin-Hypoglykämie-Test als diagnostischer Goldstandard. Die Hypoglykämie stellt einen potenten Reiz für die Ausschüttung größerer Mengen ACTH sowie Cortisol dar. Um zuverlässige Informationen bei Testauswertung bekommen zu können, ist es notwendig, den Patienten in den Hypoglykämie-Bereich von circa 2,2mmol/l zu bringen, weswegen dieser potentiell komplikationsbehaftete Test unter strenger Überwachung und nach Ausschluss der Kontraindikationen wie Epilepsie oder kardiovaskulärer Erkrankungen, stattfinden muss^{3,12,25,32}. Ein dabei gemessener

Spitzenwert des Serum-Cortisols von unter 500nmol/l gilt als diagnostischer Nachweis einer sekundären NNRI.

Ergänzend zur laborchemischen Diagnostik ist bei der primären NNRI ohne Nachweis einer Autoimmunadrenalitis eine bildgebende Diagnostik der Nebennieren indiziert, um eine Infektion, Infiltration, Hämorrhagie oder Neoplasie im Bereich der Nebennieren auszuschließen¹².

Beim Vorliegen einer sekundären NNRI und Verdacht auf eine Raumforderung der Hypophyse oder des Hypothalamus, erfolgt eine MRT-Bildgebung der Hypophysenregion³⁴.

1.5. Therapie der NNRI

Die Therapie der NNRI besteht aus der Substitution fehlender Hormone der Nebennierenrinde, wobei die Substitution der Glucocorticoide lebensnotwendig ist^{11,13,35,85}. Während früher angenommen wurde, dass die physiologische Glucocorticoid-Produktion bei 10-12mg/m² der Körperoberfläche (KOF) pro Tag liegt, ergaben spätere detaillierte Analysen dass die Produktion mit 5-6mg/m² KOF (entspricht 15-25mg Hydrocortison oder 25-37,5mg Cortison-Acetat täglich) deutlich niedriger ist^{3,12,27}. Um die Substitution möglichst physiologisch zu gestalten, erfolgt eine Dosisaufteilung mit Einnahme der höchsten Dosis (Hälfte bis zwei Drittel der Gesamtdosis) morgens vor dem Frühstück analog der zirkadianen Rhythmik der Glucocorticoidausschüttung^{3,12,15,35,36,52,65}. Am häufigsten wird Hydrocortison als Substitutionspräparat eingesetzt, das chemisch dem körpereigenen Cortisol entspricht^{11,12}. Hydrocortison wird bei oraler Einnahme rasch und vollständig resorbiert und nach circa anderthalb Stunden aus dem Plasma renal eliminiert. Seine

biologische Halbwertszeit ist jedoch um einiges länger (sechs bis zehn Stunden)⁶⁵ und im Blut liegt es zu 90% in proteingebundener Form vor¹³.

Bis 2008 auf dem deutschen Markt befindliches Cortison-Acetat (Cortison CIBA®) wurde aufgrund seiner hohen Bioverfügbarkeit und Kurzwirksamkeit (*circa* acht Stunden) ebenfalls zu Substitutionszwecken verwendet.

Die Präparate wie Prednison und Prednisolon eignen sich ebenfalls zur Substitutionstherapie^{15,21}, verfügen jedoch über eine deutlich höhere Potenz sowie eine längere Halbwertszeit, was zu einer gestörten nächtlichen Glucocorticoid-Aktivität und Nebenwirkungen wie densitometrisch gesicherter Osteoporose führen könnte^{3,12,37,39}. Die Substitutionstherapie mit Dexamethason korrelierte ebenfalls mit erhöhtem Knochenstoffwechsel und somit verringerter Knochendichte³⁸.

Trotz mehrerer oraler Substitutionspräparate mit unterschiedlicher Pharmakodynamik ist es bis dato nicht gelungen, die physiologische Rhythmik des Cortisols nachzuahmen, so dass auch gut eingestellte NNRI-Patienten eine erniedrigte Lebensqualität aufweisen^{5,6,8,77,79}. Laut Allolio lässt sich dies durch den veränderten Tagesrhythmus der Cortisolverfügbarkeit sowie durch erniedrigten Haushalt von DHEA und Adrenalin erklären²². Des Weiteren weisen diese Patienten erhöhte Morbidität auf und leiden häufig unter *Fatigue*^{35,40-42,65,78,79,86}.

	Hydrocortison	Cortison-Acetat*	Prednison	Prednisolon	Dexamethason
Relative Potenz	1	0,8	5	5	30
Handelsname	Hydrocortison®	Cortison- CIBA®	Decortin®	Solu-DecortinH®	Fortecortin®
Halbwertszeit	8-12h	8-12h	12-36h	12-36h	72h

Tabelle 4: Auflistung der gängigen Substitutionspräparate im Bezug auf ihre Potenz und Halbwertszeit (* nicht mehr im Handel daher der Vollständigkeits halber aufgeführt da einige der untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Erhebung mit Cortison-CIBA® eingestellt waren)

Seit Ende 2012 ist in Deutschland für die Behandlung der Nebenniereninsuffizienz bei Erwachsenen ein retardiertes Hydrocortison-Präparat (Plenadren® 5mg und 20mg) zugelassen, das aus einer Hülle und einem Kern zusammengesetzt ist. Die Hülle besteht aus einem schnell wirkenden-, und der Kern aus einem retardiert wirkenden Hydrocortison. Das Präparat wird üblicherweise am Abend verabreicht und erfordert aufgrund seiner Pharmakodynamik keine weiteren Gaben durch seine Ähnlichkeit mit der zirkadianen Rhythmik der natürlichen Glucocorticoide^{3,43}. In randomisierten, kontrollierten Studien konnten bislang eine Verbesserung der Lebensqualität, der Blutdruckwerte sowie des metabolischen Profils nachgewiesen werden^{3,15,52,44}. Johanssen et al. führten eine randomisierte, multizentrische Querschnittsstudie durch und verabreichten 64 Patientinnen mit primärer NNRI ihre ursprüngliche Tagesdosis an oralen Glucocorticoiden als einmalige Gabe vom retardiertem Hydrocortison-Präparat mit dualer Freisetzung. Dabei konnten sie eine signifikante Reduktion des Körpergewichts, des systolischen und diastolischen

Blutdruckes sowie verbesserte Glukoseverstoffwechslung bzw. Reduktion des HbA1c-Wertes bei Diabetikern feststellen. Weiterhin konnten sie durch die serologischen Kontrollen im Vergleich zu den konventionellen dreimaligen Gaben eine physiologischere Nachahmung der zirkadianen Dynamik des Serum-Cortisols beobachten⁹⁴.

In Norwegen wurde eine Pilotstudie durchgeführt, bei der gezeigt werden konnte, dass die kontinuierliche subkutane Hydrocortisonapplikation eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität von sieben Patienten bewirkt hat⁴⁵. Khanna et al. beobachteten drei langjährige NNRI-Patienten über längeren Zeitraum, die ihre orale GC-Gabe auf kontinuierliche subkutane Cortisol-Applikation umstellten und werteten ihre Lebensqualität sowie die Notwendigkeit eines stationären Aufenthaltes in einem sechsmonatigen *Follow-up* aus. Die Patienten berichteten über eine deutliche Lebensqualitätsteigerung, wiesen deutlich weniger stationäre Einweisungen sowie eine kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer auf, was zu konsekutiver Kosteneinsparung führte⁹³. In Großbritannien führten Russel et al. eine Studie mit subkutaner Hydrocortison-Pumpe an gesunden Probanden durch und konnten nach Analyse der gemessenen Serum-Cortisol-Spiegel zeigen, dass durch pulsatile subkutane Applikation von 20mg Hydrocortison eine authentische Nachahmung der zirkadianen Rhythmik reproduziert werden konnte⁴⁶.

Die optimale Glucocorticoid-Substitutionstherapie lässt sich im klinischen Alltag nur durch Zusammenschau der Anamnese und klinischer Untersuchung feststellen^{11,12,15,79}. Es gibt bis dato keine allgemein empfohlenen Tests, die eine valide Aussage über die optimale Cortisondosiseinstellung erlauben^{53,95}. Die

biochemischen Bestimmungen von Plasma-/Urin- und Speichelcortisol haben sich im Rahmen der routinemäßigen Glucocorticoidsubstitution nicht durchgesetzt, bieten aber eine valide Aussage über den Cortisol-Peak-Spiegel zwei Stunden nach der Glucocorticoidgabe und könnten daher möglicherweise in Stresssituationen die Patienten identifizieren, die von einer häufigeren Gabe profitieren würden⁹⁵. Anstelle des therapeutischen Drug-Monitorings hat sich das klinische Erscheinungsbild als Maßgabe für die optimale Glucocorticoiddosis durchgesetzt. Die Patientenleistungsfähigkeit, das Körpergewicht, der Appetit sowie der Blutdruck spielen dabei eine Rolle¹². Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass eine Übersubstitution mit Glucocorticoiden mit gesteigerter Morbidität korreliert und ist daher streng zu vermeiden^{21,39,40,44,54-56}. Ferner wurde gezeigt, dass die Patienten mit einer Substitutionsdosis von bis zu 20mg Hydrocortison täglich ein ähnliches metabolisches Profil wie die gesunden Probanden aufweisen. Bei Patienten, die >30mg Hydrocortison oder >7,5mg Prednisolon pro Tag einnehmen, konnte in manchen Untersuchungen eine erhöhte Rate an Osteoporose nachgewiesen werden⁴⁰. Insgesamt ist die Datenlage hierzu jedoch inkonsistent.

Eine Untersubstitution andererseits birgt insbesondere in Stresssituationen die Gefahr einer Nebennierenkrise, die unbehandelt zum Tode führen kann. Trotzdem sollte eine möglichst niedrige Glucocorticoid-Tagesdosis angestrebt werden^{3,78} da durch eine dauerhaft erhöhte Dosis kein protektiver Effekt im Bezug auf das Auftreten der NNK bewiesen werden konnte²².

Der Mineralocorticoidmangel sollte bei Patienten mit primärer NNRI ebenfalls substituiert werden, üblicherweise durch 0,05-0,2 mg Fludrocortison als einmalige

Tagesdosis³⁵. Das klinische Monitoring der Mineralocorticoiddosis besteht in der Blutdruck- sowie Elektrolytkontrolle und in der Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität. Typische Symptome der Untersubstitution stellen Müdigkeit, Schwindel, Salzhunger, orthostatische Hypotonie und Hyponatriämie oder Hyperkaliämie dar^{3,11,12,15,35,47,48,72}.

Bei depressiver Verstimmung und Abgeschlagenheit sowie zur Verbesserung der Lebensqualität und Sexualität bei Frauen mit primärer NNRI unter bereits optimierter Gluco- und Mineralocorticoid-Medikation könnte Dehydroepiandrosteron (DHEA) zur Substitution der Sexualhormone eingesetzt werden. Die aktuellen Empfehlungen des Expertengremiums der Amerikanischen Gesellschaft für Endokrinologie sehen eine sechsmonatige Testphase vor, die je nach Therapieerfolg fortgesetzt bzw. abgebrochen werden sollte⁹⁶. Sie stellt jedoch bis dato eine *Off-label*-Indikation dar^{12,27,49-,52,63-65} und sollte unter Kontrolle des Dehydroepiandrosteron-Sulfates im Serum durchgeführt werden⁹⁶.

Durch die noch intakte Aldosteron-Regulation über das Renin-Angiotensin-System bei der sekundären NNRI bleibt die Mineralocorticoidausschüttung bei dieser Form der NNRI intakt und bedarf somit keiner Substitution¹³.

2. Nebennierenkrise (NNK)

Da die physiologische Cortisolausschüttung einem zirkadianen Rhythmus unterliegt und zusätzlich in Stresssituationen verstärkt stattfindet, müssen die Patienten ihre tägliche Glucocorticoiddosis an psychische und physische Stresssituationen anpassen und entsprechend vorübergehend erhöhen, um gefährliche Nebennierenkrisen zu vermeiden. Solche krisenhaften Entgleisungen können als Erstmanifestation der Erkrankung auftreten, sie können aber ebenso bei inadäquater Glucocorticoiddosisanpassung später auftreten^{13,22,59}.

Es konnte gezeigt werden, dass es selbst bei medikamentös optimal eingestellten Patienten zu krisenhaften Entgleisungen kommen kann, die auch lebensbedrohlich verlaufen können, weswegen die Prävention dieser Ereignisse in Form einer ausreichenden Information behandelnder Ärzte sowie der Patienten selbst eine große Rolle spielt^{12,15,22,44,70,77,80,82,86}.

2.1. Definition der NNK

Bei der Eruiierung der Begrifflichkeit fällt auf, dass keine einheitliche Definition dieser lebensbedrohlichen Komplikation auszumachen ist^{22,97}. Die meisten Autoren beschreiben die NNK als eine ernsthafte Allgemeinzustandsverschlechterung mit Hypotonie (Rrsyst.<100mmHg) bis hin zur katecholaminrefraktären Schocksymptomatik^{12,13} (im Rahmen der Exsikkose aber auch des mangelnden Ansprechens auf Katecholamine^{2,12,22,35}) und Vigilanzminderung (Bewusstseinstörung oder gar Bewusstlosigkeit)⁵⁸.

Die im Rahmen unserer Studie erstellte Definition umfasste für den prospektiven Teil folgende Symptome: Übelkeit und/oder Erbrechen, Fatigue, Schläfrigkeit, abdominale Schmerzen, Hypoglykämie, Hyponatriämie ($\leq 132\text{mmol/l}$) oder Hyperkaliämie, die eine notfallmäßige Hydrocortison-Applikation notwendig machen^{15,22,35,57}.

Die aktuellen Kriterien für die Definition einer Nebennierenkrise stammen aus großen (multizentrischen), klinischen Studien. Die Leitlinien der amerikanischen Gesellschaft für Endokrinologie definieren die NNK als notfallmäßige Allgemeinzustandsverschlechterung, die durch Hypotonie, akute abdominale Beschwerden und laborchemische Auffälligkeiten gekennzeichnet ist und einer sofortigen Glucocorticoidgabe bedarf. Dazu kam die Komplettierung der Symptome um Übelkeit, Erbrechen, Abgeschlagenheit, Hypotonie, abdominale Abwehrspannung, Vigilanzminderung bis hin zum Delir sowie laborchemische Auffälligkeiten (Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Hypoglykämie oder Hypercalciämie)⁹⁶. Puar et al. beschrieben die NNK als akute Verschlechterung der generellen Gesundheit eines NNRI-Patienten, gekennzeichnet durch extreme Abgeschlagenheit, akute abdominale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen und Vigilanzminderung. Zu den Symptomen fügten sie Fieber hinzu und die typischen Elektrolytverschiebungen ordneten sie nur der primären NNRI zu⁹⁷. Smans et al. definierten die NNK als Verschlechterung des Allgemeinzustandes, die eine Krankenhauseinweisung mit konsekutiver Gabe an Glucocorticoiden und Kochsalz-Infusionslösung erforderlich machte⁹⁷.

Omori et al. definierten die Symptome einer Krise als Kombination einer Hyponatriämie (<134mmol/l), Hypoglykämie (<50mg/dl), Hypotonie (systolischer Blutdruck <80mmHg) und einer Bewusstseinstörung bis hin zur Bewusstlosigkeit⁵⁸.

Rushworth et al. präsentierten 2016 neue Definitionskriterien einer NNK: akute Allgemeinzustandsverschlechterung mit absoluter (systolischer Blutdruck <100mmHg) oder relativer Hypotonie (systolischer Blutdruck 20mmHg niedriger als gewöhnlich) mit der Notwendigkeit einer parenteralen Glucocorticoidgabe gefolgt vom therapeutischen Erfolg (hämodynamische Stabilisierung innerhalb von einer und Besserung der klinischen Symptomatik innerhalb von zwei Stunden)⁹⁷.

2.2. Inzidenz der NNK

Zusammenfassend lässt sich aus der Literatur eine Inzidenz von 3,3-10 Nebennierenkrisen pro 100 Patientenjahre eruieren^{22,97}. Arlt et al. führten 2003 eine klinische Studie mit 53 NNRI-Patienten (gesamter Untersuchungszeitraum 511 Patientenjahre) durch und stellten dabei eine Inzidenz von 3,3 Krisen pro 100 Patientenjahre fest^{12,22,72}. Die Inzidenz der NNK bei den Patienten, die an primärer NNRI-Insuffizienz leiden, beträgt 6-8 Krisen pro 100 Patientenjahre und stellt mit 15% eine der führenden Todesursachen dar^{81,97}. Die Patienten mit primärer NNRI entwickeln häufiger NNK und weisen im Vergleich zu den Patienten mit sekundärer NNRI entsprechend häufiger gravierendere Verläufe auf. Dies ist am ehesten auf die unvollständige Suppression der HPA-Achse bei der sekundären NNRI zurückzuführen und auf relevante Rolle des bei primärer NNRI zusätzlich bestehenden Mineralocorticoid-Defizits⁹⁷.

Im prospektiven Teil unserer Studie konnte bei 422 Patienten im Zeitraum von 2 Jahren eine Inzidenz von 7,8-8,3 Krisen pro 100 Patientenjahre festgestellt werden, wovon 6% tödlich verliefen^{57,85,86}.

2.3. Auslöser und Pathophysiologie der NNK

Die NNK entsteht in Stresssituationen, bei denen auf dem Boden einer NNRI der erforderliche Mehrbedarf an Glucocorticoiden durch fehlende oder ungenügende Dosissteigerung nicht gedeckt werden kann^{13,35}. Die häufigsten Auslöser einer NNK, die sich aus den retrospektiven klinischen Befragungen und Analysen medizinischer Akten eruieren lassen, stellen gastrointestinale Infekte mit Übelkeit und/oder Erbrechen sowie Diarrhoe, sonstige fieberhafte oder grippale Infekte, Operationen, intensive körperliche Aktivität, Verletzungen und psychischer Stress dar^{11,15,22,35,41,44,59,62,97}. Die Infektionen können bakterieller und insbesondere bei Kindern viraler Genese sein. Die Gastroenteritis scheint hierbei die häufigste und eine der gefährlichsten Ursachen einer NNK zu sein. Dabei bleibt es unklar, ob Erbrechen und Diarrhoe zu den Auslösern oder den Symptomen einer NNK gehören. In jedem Fall führen sie zu einer ausgeprägten Hypovolämie, verhindern die adäquate Resorption der oralen Glucocorticoide und machen hiermit eine unverzügliche parenterale, rektale oder intramuskuläre Glucocorticoid-Applikation notwendig^{13,97}.

Rushworth et al. führten eine retrospektive Auswertung aller Patienten durch, die im elfjährigen Zeitraum mit der Diagnose NNK stationär aufgenommen waren und stellten dabei fest, dass der häufigste Auslöser einer NNK eine bakterielle Infektion darstellt (v.a. Pneumonien, andere Infektionen der unteren Atemwege sowie

Harnwegsinfekte) und dass das Risiko eine Krise zu entwickeln mit dem Alter signifikant zunimmt^{97,98}.

Ein weiterer, deutlich seltenerer Auslöser der NNK kann die Implementierung der Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose sein da Levothyroxin zur erhöhten *Clearance* des Cortisols führt^{11-13,66,67,97}.

Die Einnahme adrenostatisch wirkender Medikamente, die die Steroidsynthese der NNR inhibieren oder Substanzen, die in den Glucocorticoid-Metabolismus eingreifen oder einen Antagonismus am Glucocorticoid-Rezeptor bewirken, können ebenfalls eine NNK auslösen^{12,13,19}.

Die Entstehung einer NNK ist auf pathophysiologischer Ebene aufgrund ihrer Komplexität noch nicht abschließend geklärt. Die ausgeprägte Hypotonie lässt sich sowohl durch die reduzierte Ansprechbarkeit auf Katecholamine als auch durch die reduzierte Konversion des adrenomedullären Noradrenalin zu Adrenalin mithilfe von Phenylethanolamin N-Methyltransferase erklären, die bei NNRI-Patienten vermindert nachweisbar ist⁹⁷. Der Mangel an Mineralocorticoiden ruft einen Flüssigkeits- und Natriumverlust hervor^{2,12,22}. Des Weiteren fehlt ein bereits bekannter Mechanismus der Suppression der inflammatorischen Antwort, so dass es durch Ausschüttung von proinflammatorischen Mediatoren, z.B. Interleukine 1 und 6, Tumornekrose-Faktor- α (TNF α) zu einer überschießenden Immunreaktion kommt, die bis zum Tod führen kann²². Barber et al. konnten in einer randomisierten Studie an 23 gesunden Probanden einen hämodynamisch-, hormon- sowie immunmodulierenden zeitabhängigen Effekt des applizierten Hydrocortisons vor dem Kontakt mit Endotoxinen detektieren und somit eine Kausalität zwischen Hypercortisolismus und

systemischer Zytokinreaktion nach Endotoxinexposition herstellen⁶⁸. Der TNF α scheint hier aufgrund seiner verstärkten Sekretion, seiner intensivierten Wirkung sowie einer TNF α -induzierten-Glucocorticoidresistenz eine Schlüsselrolle zu spielen⁶⁹.

2.4. Therapie der NNK

Bereits beim Verdacht auf eine Nebennierenkrise sollte eine unverzügliche, intensivierete, parenterale Glucocorticoids substitution erfolgen mit Verabreichung von 100mg Hydrocortison (50mg/m²) als Bolus und weiterer 100-200mg als Infusion über 24 Stunden (50-100mg/m²) oder 50mg Boli-Gaben 6-stündlich, mit langsamer Reduktion auf die ursprüngliche Dosis. Der Volumenmangel sollte durch großzügige Gabe von isotonischer Kochsalzlösung (1000ml NaCl 0,9% in der ersten Stunde) ausgeglichen werden^{2,15,22,96}. Des Weiteren sollte der Auslöser der NNK eruiert werden und eine ursächliche Therapie eingeleitet werden, beispielsweise eine Fokussanierung bei infektiösen Erkrankungen⁹⁶. Abhängig vom Schweregrad der NNK sollte der Patient auf eine *Intermediate-Care-Unit* oder eine Intensivstation zur lückenlosen Überwachung aufgenommen werden^{12,22}. Nicht nur instabile Patienten benötigen eine unverzügliche Therapie, die keineswegs durch Abwarten der Laborergebnisse aufgeschoben werden sollte¹³.

3. Wissenschaftliche Zielsetzung

Obgleich in den letzten hundert Jahren große Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der NNRI gemacht wurden, bestehen trotz etablierter Substitutionstherapie eine reduzierte Lebensqualität^{5,6,8,12,21,65,40,44,65,74,75} und eine erhöhte Mortalität bei

den Patienten fort^{5,6,22,76}. Eine der führenden Todesursachen bei Patienten mit NNRI ist nach wie vor die Nebennierenkrise^{22,65,100}.

Da die zur Verfügung stehenden Krisenpräventionsmaßnahmen keinen ausreichenden Effekt auf die Reduktion dieser potentiell tödlichen Komplikation bewirkt haben und fundierte Daten hierzu immer noch fehlen, führten wir diese klinische Studie mit dem Ziel durch, die Krisenhäufigkeit, zugrunde liegende Auslöser sowie die Risikofaktoren zu identifizieren. Ferner wurde das Begleiterkrankungsprofil der NNRI-Patienten erfasst und mit der Kontrollpopulation verglichen, um die Prävalenz von Risikofaktoren, die mit einer Glucocorticoidtherapie einhergehen können genauer zu eruieren.

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurden folgende Aspekte untersucht:

- 1.** Zu Beginn der Untersuchung wurden die persönlichen und krankheitsspezifischen Daten der Probanden erfasst. Daneben wurde besonderes Augenmerk auf den Zeitpunkt des Krankheitsbeginns und die Form der Nebennierenrindeninsuffizienz mit zugrundeliegendem Pathomechanismus gelegt. Des Weiteren wurde die Hormonersatz-Medikation mit entsprechender Dosis und Tagesaufteilung dokumentiert. Dokumentiert wurden außerdem eventuelle Begleiterkrankungen mit entsprechender Therapie. Dabei standen Autoimmun- und endokrinologische Erkrankungen, das kardiovaskuläre Risikoprofil der Probanden, sowie das Vorhandensein einer Osteoporose oder Osteopenie im Vordergrund.

2. Ein essenzieller Bestandteil dieser Arbeit zielte auf die Erfassung der Häufigkeit und der Ursachen der stattgehabten krisenhaften Entgleisungen mit dem Ziel die häufigsten Auslöser zu identifizieren und die entsprechenden Risikofaktoren zu eruieren. Entsprechend gaben die Befragten an, wie häufig sie bis zum Zeitpunkt der Untersuchung die Glucocorticoiddosis in Stresssituationen angepasst haben. Dies ließ im Folgenden Rückschlüsse auf den Schulungsgrad der Probanden zu.
3. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Arbeit war die subjektive Einschätzung des *Coping* mit der eigenen Erkrankung, der generellen Gesundheit sowie der eigenen körperlichen Belastbarkeit.

4. Material und Methoden

Die vorliegende Studie besteht aus zwei Teilen: einer Querschnittsanalyse mit retrospektiver Befragung, mit dem sich die vorliegende Arbeit beschäftigt und einem prospektiven Teil, der Gegenstand einer anderen Arbeit ist¹⁰⁰.

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen einer Fragebogen-basierten Querschnittserhebung. Insgesamt wurden für den retrospektiven Teil der Studie 923 Probanden kontaktiert. Nach Anwendung der im Vorfeld festgelegten Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden die Datensätze von 421 Studienteilnehmern ausgewertet. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Würzburg begutachtet (Aktenzeichen des Ethikvotums 17/07). Im Rahmen des schriftlichen Erstkontaktes wurde den Probanden eine Patienteninformation und eine Einwilligungserklärung zugesandt. Bei Studienteilnahme erhielten die Teilnehmer

außerdem ausführliche Informationen über die Glucocorticoiddosisanpassung in Stresssituationen mit dezidierten Anweisungen über Indikationen zur situativen Dosiserhöhung (siehe Anlage 1).

Der zweite Teil des retrospektiven Teils der Studie beschäftigte sich mit der Erfassung der Komorbiditäten der NNRI-Patienten mit besonderem Fokus auf der Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren und reduzierter Knochendichte bzw. dem Vorliegen einer Osteopenie/Osteoporose unter Glucocorticoidsubstitution. Die Prävalenz dieser Begleiterkrankungen wurde anhand des Erhebungsbogens in Ergänzung mit der Durchsicht eingereicher Arztbriefe und der Medikation der Studienteilnehmer erfasst. Im zweiten Schritt wurden die Daten mit der gesunden Kontrollgruppe *gematcht* und verglichen. Die Kontrollkohorten stammen aus zweierlei epidemiologischen Studien, deren Erhebungen in einem vergleichbaren Zeitraum durchgeführt wurden wie die aktuelle Erhebung bei den Patienten mit Nebenniereninsuffizienz:

1. SHIP-Trend ist eine bevölkerungsbezogene, epidemiologische Studie der Universitätsmedizin Greifswald, in der 4420 Studienteilnehmer in Vorpommern über den Zeitraum von vier Jahren (2008-2012) im Bezug auf den Gesundheitszustand, die kardiovaskulären Risikofaktoren, ggf. vorhandenen Komorbiditäten sowie stationären Behandlungen untersucht wurden¹⁰¹.
2. DEGS-Studie ist eine multizentrische Erhebung zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, die im Zeitraum von 2008-2011 durch das Robert-Koch-Institut durchgeführt wurde. Es wurden 7987 erwachsene Patienten im Alter von 18 bis 79 Jahre im Bezug auf die Komorbiditäten untersucht⁰².

Aus den beiden Kontrollgruppen wurden die Studienteilnehmer, die eine systemische Glucocorticoid-Medikation aufweisen, ausgeschlossen. Anschließend wurde ein *1:3-Matching* nach Geschlecht und Alter mit den 421 Teilnehmern unserer Studie durchgeführt¹⁰³.

Neben der retrospektiven Querschnittserhebung enthielt die Studie auch einen prospektiven Teil mit dem Ziel die Teilnehmer nach stattgehabten Krisen in sechsmonatigen Abständen über zwei Jahre zu befragen. Im Falle einer solchen Krise wurden die Studienteilnehmer telefonisch nachkontaktiert und nach einem vorgegebenen Schema über die eventuelle präemptive Glucocorticoid-Dosiserhöhung, die genauen Krisenauslöser, die Beschwerdesymptomatik und die Art der nachfolgenden Behandlung befragt. Des Weiteren wurde im Falle einer ärztlichen Behandlung der Kontakt zum behandelnden Arzt aufgenommen, um zusätzliche Informationen über die NNK, ihre Dauer und ihren Verlauf zu gewinnen. Der prospektive Teil der Studie ist Gegenstand einer anderen Promotionsarbeit¹⁰⁰.

4.1. Fragebogen

Die Erhebung verlief auf postalischem Wege mithilfe eines zuvor erstellten Fragebogens (siehe Anlage 2). Folgende Daten wurden erhoben:

a) personenbezogene Daten:

das Geschlecht, die Größe, das Gewicht, der Schulabschluss, die Berufstätigkeit, Vorhandensein von Schichtdienstarbeit, der Name des behandelnden Hausarztes, so dass bei Unklarheiten eine Kontaktaufnahme erfolgen kann

- b) krankheitsrelevante Daten:
die Erstdiagnose, Dauer, Art und Ursache der NNRI
- c) Substitutionstherapie
(das Präparat, die Dosis und der Einnahmeplan inklusive Beweggründe für eine Dosiserhöhung)
- d) Vorhandensein eines Notfallausweises und der Notfallausrüstung
- e) Auftreten, Häufigkeit und Auslöser eventuell bereits stattgehabter Nebennierenkrisen
- f) Fragen zur subjektiven Einschätzung der eigenen Gesundheit und Belastbarkeit sowie zum *Coping* mit der Erkrankung, daraus resultierenden Einschränkungen im Alltag und/oder Berufsleben
- g) Sonstige endokrinologischen und nicht-endokrinologischen Komorbiditäten
- h) Medikation

Des Weiteren wurde den Patienten ein allgemein etablierter psychologischer Testbogen (multiple fatigue inventory, MFI-20) zur Erfassung der allgemeinen Erschöpfbarkeit und Müdigkeit zugesandt. Das Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) ist ein Fragebogen, den Patienten eigenständig ausfüllen können. Er besteht aus 20 *Items*, die folgende Dimensionen von Müdigkeit abdecken: allgemeine Müdigkeit, körperliche Müdigkeit, reduzierte Aktivität, reduzierte Motivation und geistige Müdigkeit. Die Auswertung des MFI-20-Bogens ist nicht Gegenstand dieser Dissertationsarbeit.

Die Nebennierenkrise definierten wir als Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit typischer klinischer Symptomatik und ggf. labochemischen Veränderungen, die auf einen Mangel der Glucocorticoide hinweisen. Mindestens zwei der nachfolgend aufgeführten Befunde mussten hierbei vorliegen: Adynamie, Hypotonie (systolischer Blutdruck <100mmHg), Erbrechen, Übelkeit, Hyperkaliämie, Hyponatriämie oder Hypoglykämie.

4.2. Einschluss und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden folgendermaßen definiert:

1. Einschlusskriterien:

a) chronische primäre oder sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz unter Glucocorticoidsubstitution mit Hydrocortison, Cortisonacetat, Prednison/Prednisolon oder Dexamethason und zusätzlich Fludrocortison bei primärer NNR-Insuffizienz.

b) unterschriebene Einwilligungserklärung

2. Ausschlusskriterien:

a) NNRI aufgrund eines NNR-Karzinoms

b) anderweitige chronisch steroidpflichtige Erkrankung (z.B. systemischer Lupus erythematodes), die eine dauerhafte Glucocorticoidtherapie oberhalb der Cushing-Schwelle (7.5mg Prednisonäquivalent/ Tag) erwarten lässt.

c) Alter unter 18 Jahren

4.3. Fragestellung

Die Hauptfragestellungen dieser Arbeit lassen sich wie folgt definieren:

- a) Wie häufig treten Nebennierenkrisen bei Patienten mit chronischer Nebenniereninsuffizienz auf?
- b) Lassen sich Risikofaktoren und Auslösefaktoren für das Auftreten solcher Krisen definieren?
- c) Wie ist der Schulungsstatus und die Notfall-Ausstattung bei Patienten?
- d) Unter welchen Komorbiditäten leiden Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz
- e) Lässt sich ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren, einer kardiovaskulären Morbidität oder der Prävalenz einer reduzierten Knochendichte (Osteopenie oder Osteoporose) mit der Substitutionstherapie der Nebenniereninsuffizienz feststellen?
- f) Wie stellen sich die Prävalenzzahlen im Vergleich zu den Daten der beiden populationsbasierten Kontrollkohorten dar

4.4. Auswahl des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv setzte sich aus dem endokrinologischen Patientengut der Universitätsklinik Würzburg, Universitätsklinik München (LMU), Universitätsklinik Charité Berlin sowie Mitgliedern der Selbsthilfeorganisation (Netzwerk *Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.*) zusammen, die sich nach Inserat über die geplante Studie in der Zeitschrift „*Glandula*“ freiwillig zur Studienteilnahme erklärten. Die Diagnoseverifikation der Studienteilnehmern erfolgte mittels Aktenüberprüfung

der jeweiligen Universitätsklinik-Patienten sowie durch Überprüfung der zugesandten Arztbriefe der Netzwerkpatienten (s.o.).

Von 923 Probanden, die den Fragebogen erhielten, erklärten sich 526 Patienten bereit an der Studie teilzunehmen. Nach genauer Anwendung unserer Ein- und Ausschlusskriterien standen 421 Fragebögen zur Auswertung zur Verfügung.

5. Statistische Auswertung

Die Informationen aus den Fragebögen wurden in eine Microsoft Access-Datenbank eingepflegt, aus der später eine pseudonymisierte Excel-Datei generiert wurde. Die Probanden wurden nach Vorhandensein der primären und sekundären NNRI sowie nach Geschlecht stratifiziert und nach erfragten Eigenschaften deskriptiv ausgewertet. Kontinuierliche Variablen wurden durch Median und Spannweite ausgedrückt, während kategoriale Variablen in Prozent angegeben wurden. Das Auftreten der berichteten NNK wurde als Anzahl der Ereignisse pro Patientengruppe festgelegt und als Inzidenzrate mit der Anzahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahren in jeder Gruppe.

Zum Vergleich der Studienteilnehmer mit den gesunden Kontrollgruppen aus der SHIP-Trend und DEGS-Studien bezüglich ihrer Komorbiditäten und Auftreten von Osteoporose/Osteopenie, wurden die Probanden nach Geschlecht und Alter 1:3 gematcht (Altersvariabilität +/- 2 Jahre bei SHIP-Trend- und +/- 6 Jahre bei DEGS-Studienpatienten). Der Vergleich unter der Gruppen wurde für die kategorialen Variablen mithilfe von Chi-Quadrat-Test und für die kontinuierlichen Variablen mithilfe von Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Die Korrelation wurde mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten ausgedrückt.

Die Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel 2010® sowie SPSS (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). P-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant erachtet.

6. Ergebnisse

6.1. Charakterisierung des Patientenkollektivs

Von 421 Patienten waren 139 männlich (33,2%) und 282 weiblich (66,8%). 219 Patienten litten an primärer (52,1%) und 202 Patienten (47,9%) an sekundärer NNRI (siehe Tabelle 5).

Das Durchschnittsalter der Patienten mit primärer vs. Patienten mit sekundärer NNRI (51 Jahre) und die durchschnittliche Krankheitsdauer (9,5-10,5 Jahre) waren untereinander vergleichbar. Der erfasste Zeitraum betrug insgesamt 5423 Patientenjahre.

Der Body-Mass-Index (BMI) unterschied sich deutlich bei den Gruppen und fiel bei den Patienten mit sekundärer NNRI im Bereich der Präadipositas aus (27,1 kg/m²) im Gegensatz zum BMI bei Patienten mit primärer NNRI ([24,2 kg/m²] siehe Tabellen 6 und 7).

Der Ausbildungsstand war unter den Gruppen vergleichbar. Die Quote der berufstätigen Patienten fiel bei den Patienten mit primärer NNRI deutlich höher aus als bei denen mit sekundärer NNRI (55,9% vs. 43,1%). Folglich waren in der Gruppe mit primärer NNRI weniger Probanden berentet (27,7% vs. 35,1%). 45,6% der berufstätigen Studienteilnehmer mit primärer NNRI wiesen Fehltage am Arbeitsplatz auf im Vergleich zu den 66,7% der berufstätigen Patienten mit sekundärer NNRI. Des Weiteren arbeiteten 13,8% der Probanden mit primärer NNRI im Schichtdienst, was bei lediglich 9,2% der Probanden mit sekundärer NNRI der Fall war. Die Anzahl der vorhandenen Fehltage am Arbeitsplatz war in beiden Gruppen vergleichbar und

betrug im Median sieben Tage pro Jahr (wie in Tabelle 8 dargestellt).

Bei den Auslösern der primären NNRI war die Autoimmunadrenalitis führend (73,1%), darauf folgten die bilaterale Adrenalektomie (16%), unbekannte Ursachen (4,5%) sowie adrenogenitales Syndrom (3,7%). Bei der sekundären NNRI war die häufigste Ursache eine Operation im Bereich der Hypophyse (71,8%) gefolgt von unbekanntem Ursachen (12,4%), Sheehan-Syndrom (3%), Hypophysitis (2,5%) und nicht-operierten Hypophysenadenomen (2,5%) wie in den Tabellen 9-11 dargelegt.

	Gesamt (n= 421)	Männer (n= 139)	Frauen (n= 282)
Primäre NNRI n (%)	219 (52,1%)	53 (24,2%)	166 (75,8%)
Sekundäre NNRI n (%)	202 (47,9%)	86 (42,6%)	116 (57,4%)

Tabelle 5: Beschreibung des Patientenkollektivs nach Geschlecht und Form der NNRI

	Gesamt (n=219)	Männer (n=53)	Frauen (n=166)
Alter (Jahre) <i>Median (Min-Max)</i>	51 (21-83)	51 (21-83)	51 (21-82)
Krankheitsdauer (Jahre) <i>Median (Min-Max)</i>	10 (0,2-57)	9,5 (0,2-43)	10 (0,2-57)
BMI (kg/m²) <i>Median (Min-Max)</i>	24,2 (17,2-52)	25,4 (20,6-51,5)	23,7 (17,2-52)

Tabelle 6: Das Alter, die Krankheitsdauer und der BMI der Patienten mit primärer NNRI

	Gesamt (n=202)	Männer (n=86)	Frauen (n=116)
Alter (Jahre)			
<i>Median (Min-Max)</i>	52 (19-82)	58 (19-79)	46 (22--82)
Krankheitsdauer (Jahre)			
<i>Median (Min-Max)</i>	10,5 (0,6-69)	9 (0,6-69)	11 (0,83-40)
BMI (kg/m²)			
<i>Median (Min-Max)</i>	27,1 (18,1-54,2)	27,3 (20,7-44,6)	27,1 (18,1-54,2)

Tabelle 7: Das Alter, die Krankheitsdauer und der BMI der Patienten mit sekundärer NNRI

	Gesamt (n= 421)	Primäre NNRI (n= 219)	Sekundäre NNRI (n= 202)
kein Abschluss n (%)	8 (1,9%)	2 (0,9%)	6 (3%)
Hauptschulabschluss n (%)	102 (24,2%)	54 (24,7%)	48 (23,8%)
Realschulabschluss/Mittlere Reife n (%)	130 (30,8%)	67 (30,6%)	63 (31,2%)
Abitur/Fachhochschulreife n (%)	146 (34,6%)	79 (36,1%)	67 (33,2%)
sonstiges n (%)	30 (7,1%)	16 (7,3%)	14 (6,9%)
keine Angabe n (%)	5 (1,2%)	1 (0,5%)	4 (2%)
berufstätig n (%)	210 (49,8%)	123 (55,9%)	87 (43,1%)
berentet n (%)	131 (31%)	60 (27,3%)	71 (35,1%)
Schichtdienst n (% der Berufstätige)	25 (11,9%)	17 (13,8%)	8 (9,2%)
Fehltag vorhanden n (% der Berufstätige)	122 (58,1%)	61 (49,6%)	58 (66,7%)
Fehltag (Median (Min-Max))	7 (1-125)	7 (1-125)	7 (1-125)

Tabelle 8: Beschreibung des Patientenkollektivs bezüglich des Schulabschlusses, der Berufstätigkeit, der Schichtarbeit und der vorhandenen Fehltag

	Gesamt (n= 219)	Männer (n= 53)	Frauen (n= 166)
Autoimmunerkrankung n (%)	160 (73,1%)	38 (71,7%)	122 (73,4%)
Bestrahlung n (%)	1 (0,5%)		1 (0,6%)
Tuberkulose/ andere Infekte n (%)	4 (1,8%)	2 (3,8%)	2 (1,2%)
Adrenalektomie n (%)	35 (16%)	10 (18,9%)	25 (15,1%)
Adrenogenitales Syndrom n (%)	8 (3,7%)	1 (1,9%)	7 (4,2%)
andere n (%)	1 (0,5%)		1 (0,6%)
unbekannt n (%)	10 (4,6%)	2 (3,8%)	8 (4,8%)

* andere Ursache: starke psychische Belastung

Tabelle 9: Auslöser der primären NNRI

	Gesamt (n= 202)	Männer (n= 86)	Frauen (n= 116)
OP n (%)	145 (71,8%)	57 (66,3%)	88 (75,9%)
unbekannt n (%)	25 (12,4%)	10 (11,6%)	15 (12,9%)
Sheehan-Syndrom n (%)	6 (3%)		6 (5,2%)
Bestrahlung n (%)	4 (2%)	3 (3,5%)	1 (0,9%)
Hypophysitis n (%)	5 (2,5%)	3 (3,5%)	2 (1,7%)
Hypophysenadenom n (%)	5 (2,5%)	5 (5,8%)	
andere Ursachen n (%)	12 (5,9%)	8 (9,3%)	4 (3,4%)

Tabelle 10: Auslöser der sekundären NNRI

	Gesamt (n= 12)	Männer (n= 8)	Frauen (n= 4)
Panhypopituitarismus n (%)	1 (0,5%)	1 (1,2%)	
kongenital n (%)	4 (2%)	3 (3,5%)	1 (0,9%)
isolierter ACTH-Mangel n (%)	2 (1%)		2 (1,7%)
Geburtstrauma n (%)	1 (0,5%)	1 (1,2%)	
Z.n. Encephalitis n (%)	1 (0,5%)	1 (1,2%)	
hypothalamusbedingte NNRI. n (%)	1 (0,5%)		1 (0,9%)
Fettstoffwechselstörung n (%)	1 (0,5%)	1 (1,2%)	
Hypophysenapoplex n (%)	1 (0,5%)	1 (1,2%)	

Tabelle 11: Auflistung anderer Auslöser der sekundären NNR

6.2. Glucocorticoidsubstitution

Der weitaus größte Probandenanteil von 88,1% führte die Glucocorticoidsubstitution mit Hydrocortison durch, gefolgt von Prednison/Prednisolon (6,4%) sowie dem zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch auf dem Markt befindlichen Cortison-Acetat (3,3%). Sechs Studienteilnehmer (1,4%) nahmen eine Kombination aus zwei verschiedenen Präparaten ein (genaue Kombinationstherapie siehe Tabelle 13 und 14).

Insgesamt 85,1% aller Probanden stufen ihre Glucocorticoiddosis als zufriedenstellend ein. 9,5% waren mit ihrer Dosiseinstellung unzufrieden (11,9% der Patienten mit sekundärer vs. 7,3% mit primärer NNRI). Davon stufen 75% der unzufriedenen Patienten ihre Dosiseinstellung als zu niedrig ein (87,5% primäre vs. 66,7% sekundäre NNRI-Patienten) wie in der Grafik 15 dargestellt.

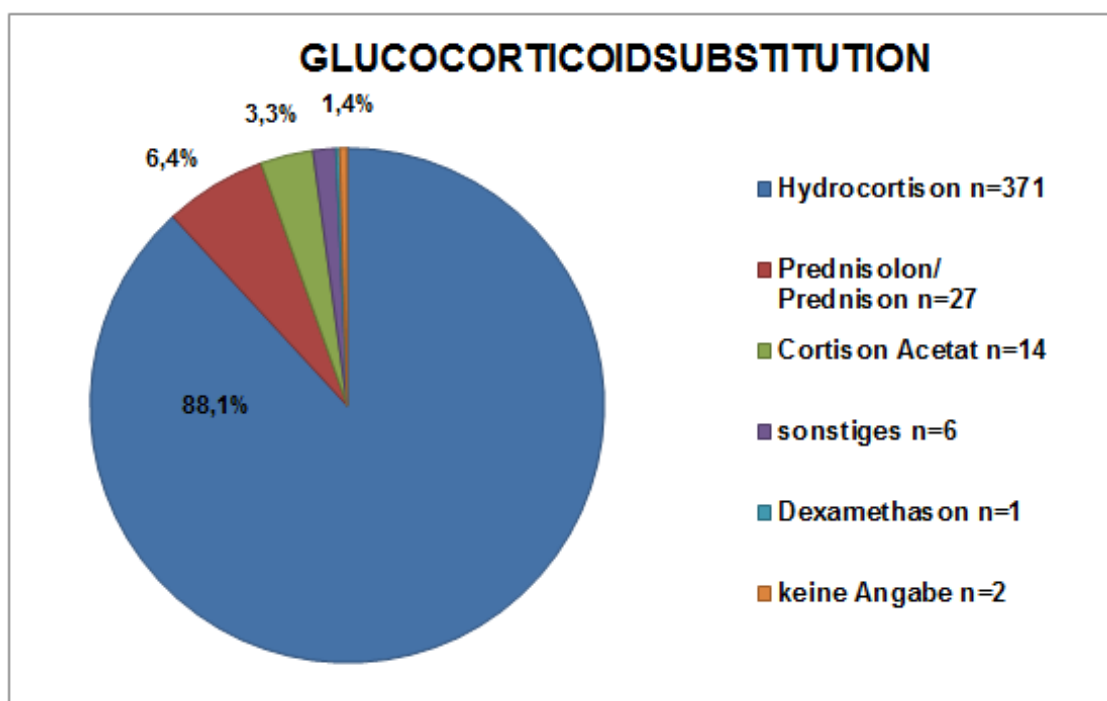


Abbildung 12: Grafik der Substitutionspräparate aller NNRI-Patienten

	Gesamt (n=219)	Männer (n=53)	Frauen (n=166)
Hydrocortison n (%)	196 (89,1%)	49 (92,5%)	146 (87,9%)
<i>Dosis(mg/Tag) Median(Min-Max)</i>		30 (15-70)	25 (10-40)
Prednison/Prednisolon n (%)	12 (5,4%)	2 (3,8%)	10 (6%)
<i>Dosis(mg/Tag) Median(Min-Max)</i>		5 (5-5)	5 (0,1-7,5)
Cortison-Acetat n (%)	6 (2,7%)	1 (1,9%)	5 (3%)
<i>Dosis(mg/Tag) Median(Min-Max)</i>		50	50 (37,5-75)
Dexamethason n (%)	1 (0,4%)		1 (0,6%)
<i>Dosis(mg/Tag) Median(Min-Max)</i>			1,5
Sonstiges* n (%)	5 (2,3%)	1 (1,9%)	4 (2,4%)

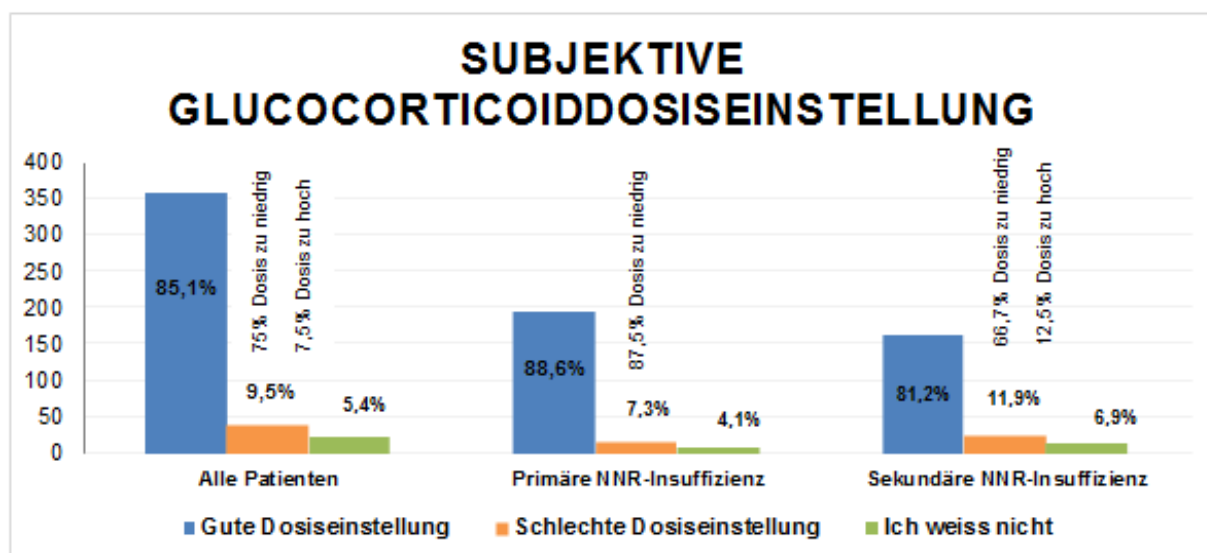
*Fünf Patienten nahmen eine Kombination aus zwei Präparaten ein: Hydrocortison und Dexamethason (zwei Probanden), Prednisolon und Dexamethason (ein Proband), Prednison und Dexamethason (ein Proband) und Hydrocortison und Cortison-Acetat (ein Proband)

Tabelle 13: Substitutionspräparate der Patienten mit primärer NNRI

	Gesamt (n=202)	Männer (n=86)	Frauen (n=116)
Hydrocortison n (%)	178 (87,1%)	74 (86%)	104 (89,7%)
<i>Dosis(mg/Tag) Median(Min-Max)</i>		20 (5-40)	20 (10-40)
Prednison/Prednisolon n (%)	15 (7,4%)	7 (8,1%)	8 (7%)
<i>Dosis(mg/Tag) Median(Min-Max)</i>		5 (5-10)	5 (3,75-9,5)
Cortison-Acetat n (%)	8 (4%)	4 (4,6%)	4 (3,4%)
<i>Dosis(mg/Tag) Median(Min-Max)</i>		28,12 (25-37,5)	31,25 (20-43,75)
Dexamethason n (%)			
<i>Dosis(mg/Tag) Median(Min-Max)</i>			
Sonstiges* n (%)	1 (0,5%)	1 (1,2%)	

* Ein Proband nahm eine Kombination aus Hydrocortison und Cortison-Acetat ein

Tabelle 14: Substitutionspräparate der Probanden mit sekundärer NNRI



Graphik 15: Subjektive Einschätzung der eigenen Glucocorticoiddosiseinstellung

Wir befragten die Studienteilnehmer, in welchen Situationen sie generell eine Glucocorticoiddosiserhöhung durchführen. 94,8% der Probanden (95,9% der Patienten mit primärer NNRI vs. 93,6% der Patienten mit sekundärer NNRI) gaben an, dass sie ihre Glucocorticoid-Dosis situativ anpassen. Die restlichen 5,2% gaben an, noch nie die Dosis erhöht zu haben (primäre NNRI 4,1% vs. sekundäre NNRI 6,4%). Die häufigsten Ursachen für eine Dosiserhöhung waren Fieber (80,6%), Operationen (57,3%), sportliche Betätigung (28%), psychischer Stress (27,7%) und andere Situationen (37,2%) beispielsweise Diarrhoe, Übelkeit und/oder Erbrechen, Reisen, Schmerzen, Hitze oder zahnärztliche Behandlungen.

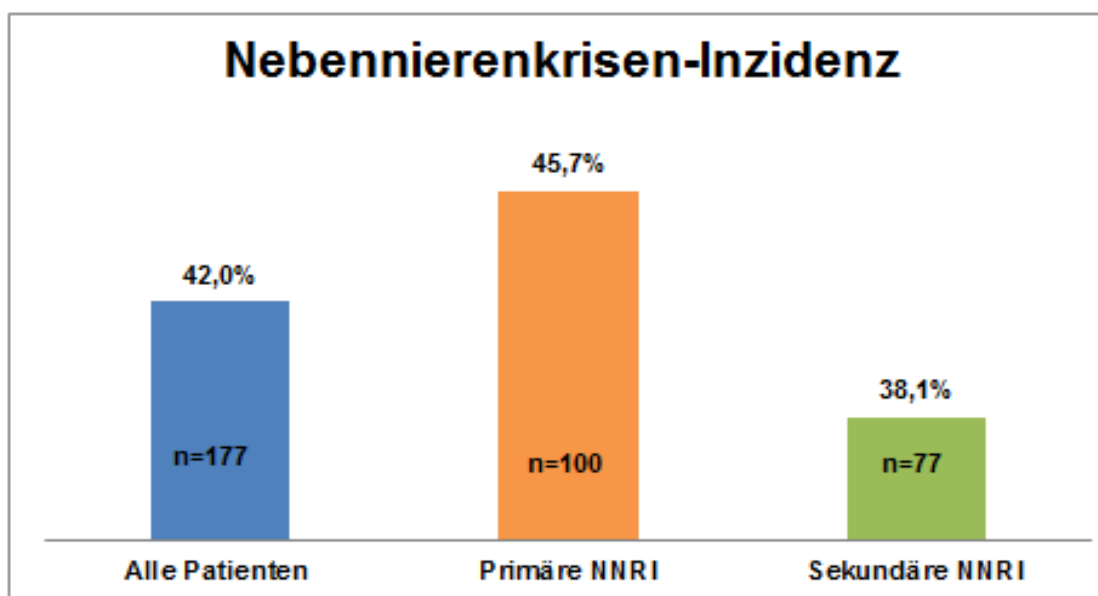
	alle Patienten n= 421		Primäre NNRI- Patienten n=219		Sekundäre NNRI-Patienten n= 202	
Fieber n (%)	339	80,5%	189	86,3%	150	74,3%
Stress n (%)	117	27,8%	72	32,9%	45	22,3%
nie n (%)	22	5,2%	9	4,1%	13	6,4%
Sport n (%)	118	28,0%	72	32,9%	46	22,8%
Operation n (%)	241	52,0%	123	56,2%	118	58,4%
andere Situationen n (%)[*]	156	37,1%	85	38,8%	71	35,1%

* andere Situationen: Diarrhoe, Übelkeit, Reisen, Schmerzen, Hitze

Tabelle 16: Beweggründe für Glucocorticoiddosiserhöhung

6.3. Nebennierenkrise

In 5423 Patientenjahren zeigten sich 814 Krisen bei 177 Studienteilnehmern, was einer Inzidenz von 15 Nebennierenkrisen pro 100 Patientenjahren entspricht. 42% aller Studienteilnehmer (45,7% bei primärer vs. 38,1% bei sekundärer NNRI-Patienten) haben mindestens eine Nebennierenkrise im Laufe des Lebens erfahren. In 2935 Patientenjahren erfuhren 100 Probanden mit primärer NNRI (45,7%) 481 Krisen, was eine Inzidenz von 16 NNK pro 100 Patientenjahren ergibt. Bei den Patienten mit sekundärer NNRI wurden in 2487 erfassten Patientenjahren 333 Krisen bei 77 Probanden (38,1%) ermittelt, was einer Inzidenz von 13 NNK pro 100 Patientenjahren entspricht.



Graphik 17: Inzidenz der NNK bei allen bzw. bei Patienten mit primärer und sekundärer NNRI

	Alle Patienten		Primäre NNRI		Sekundäre NNRI	
	n=421		n=219		n=202	
Krisenanzahl						
0	225	53,4%	113	51,6%	112	55,4%
1	60	14,3%	39	17,8%	21	10,4%
2	31	7,4%	14	6,4%	17	8,4%
3	23	5,5%	13	5,9%	10	5,0%
≥4	63	15,0%	34	15,5%	29	14,4%
keine Angabe	19	4,5%	6	2,7%	13	6,4%
Krisenhäufigkeit vor Erstdiagnose	148	35,1%	112	51,1%	36	17,8%
Kriseninzidenz pro 100 Patientenjahre	15		16		13	

Tabelle 18: Verteilung der Häufigkeit und die Inzidenz der stattgehabter Nebennierenkrisen

Bei 35,1% aller Patienten traf eine Nebennierenkrise vor Diagnosestellung ein.

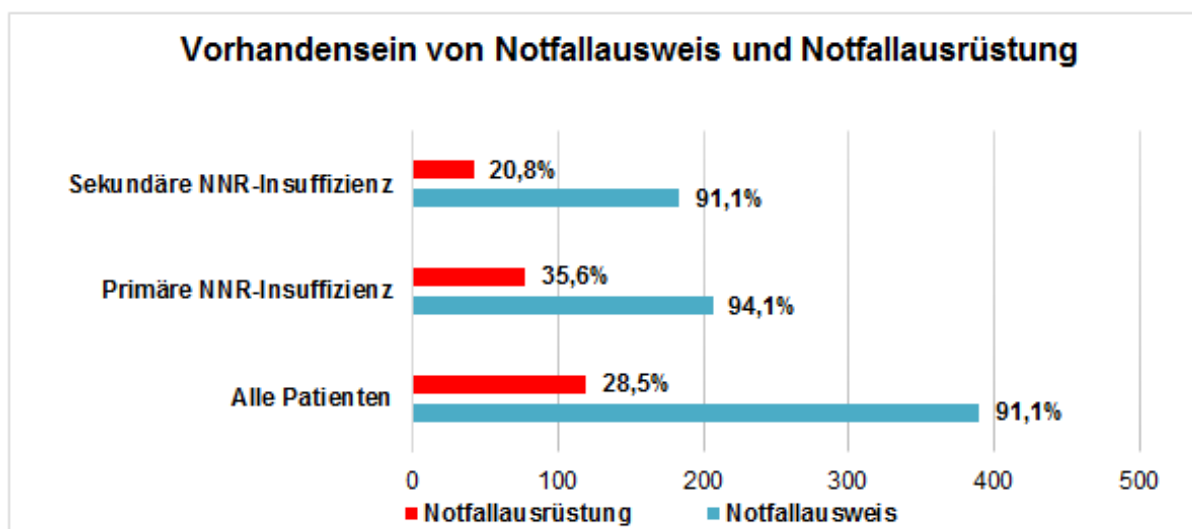
Während das bei den Patienten mit primärer NNRI in 51,1% der Fälle war, traf sie bei den Probanden mit sekundärer NNRI deutlich seltener vor der Erstdiagnose der Grunderkrankung ein (17,8%).

Die Gastroenteritis war im Allgemeinen mit 19,6% der Fälle der häufigste Auslöser einer Nebennierenkrise. Bei Patienten mit primärer NNRI war die Gastroenteritis die führende Krisenursache (in 21,2% der Fälle) während bei den Patienten mit sekundärer NNRI der fieberhafte Infekt mit 18,8% die häufigste Krisenursache darstellte. Es folgten psychischer Stress in 13,7% (13,2% bei primärer- vs. 14,3% bei sekundärer NNRI) und Operationen in 13,5% (12,4% vs. 14,7%) der Fälle. In 8,1% (9,2% vs. 6,9%) der Fälle konnte kein Auslöser eruiert werden.

	Alle Patienten n= 177	Primäre NNRI n= 100	Sekundäre NNRI n= 77
Magen-Darm-Grippe n (%)	96 (19,4%)	53 (21,2%)	43 (17,6%)
Fieber n (%)	91 (18,4%)	45 (18%)	46 (18,8%)
Psychischer Stress n (%)	68 (13,7%)	33 (13,2%)	35 (14,3%)
Operation n (%)	67 (13,5%)	31 (12,4%)	36 (14,7%)
unbekannt n (%)	40 (8,1%)	23 (9,2%)	17 (6,9%)
Körperliche Belastung n (%)	37 (7,5%)	20 (8%)	17 (6,9%)
sonstige n (%)	37 (7,5%)	21 (8,4%)	16 (6,5%)
Vergessen der Einnahme n (%)	18 (3,6%)	11 (4,4%)	7 (2,9%)
Unfall n (%)	13 (2,6%)	4 (1,6%)	9 (3,7%)
Harnwegsinfekt n (%)	13 (2,6%)	5 (2%)	8 (3,3%)
eigenständig abgesetzt n (%)	8 (1,6%)	2 (0,8%)	6 (2,4%)
Absetzen durch Hausarzt n (%)	7 (1,4%)	2 (0,8%)	5 (2%)

Tabelle 19: Auslöser der Nebennierenkrisen

91,1% aller Probanden gaben an, einen Notfallausweis zu besitzen (94,1% der Patienten mit primärer vs. 91,1% mit sekundärer NNRI), jedoch nur 28,5% der Teilnehmer waren im Besitz einer Notfallausrüstung (35,6% vs. 20,8%), die wir als Glucocorticoid-Suppositorien oder Ampullen für intramuskuläre oder parenterale Glucocorticoid-Gabe definierten.

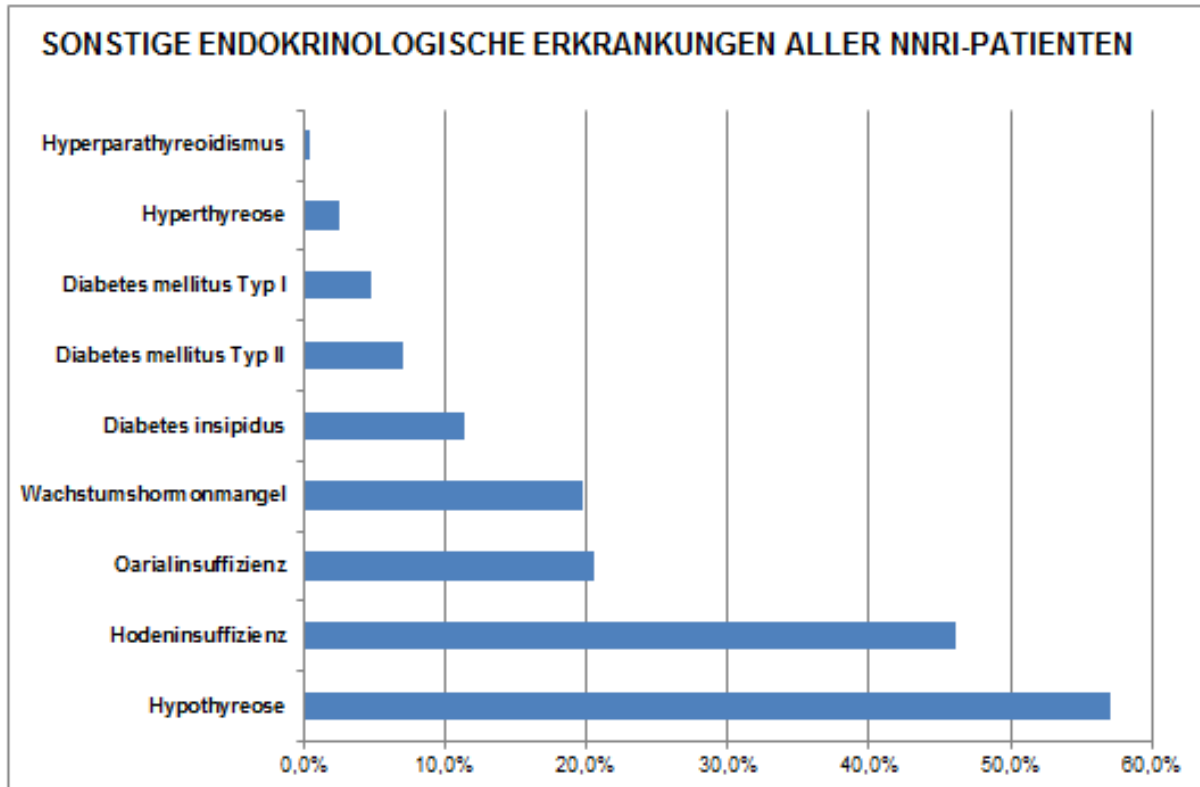


Graphik 20: Vorhandensein eines Notfallausweises bzw. einer Notfallausrüstung

6.4. Begleiterkrankungsprofil des untersuchten Patientenkollektivs

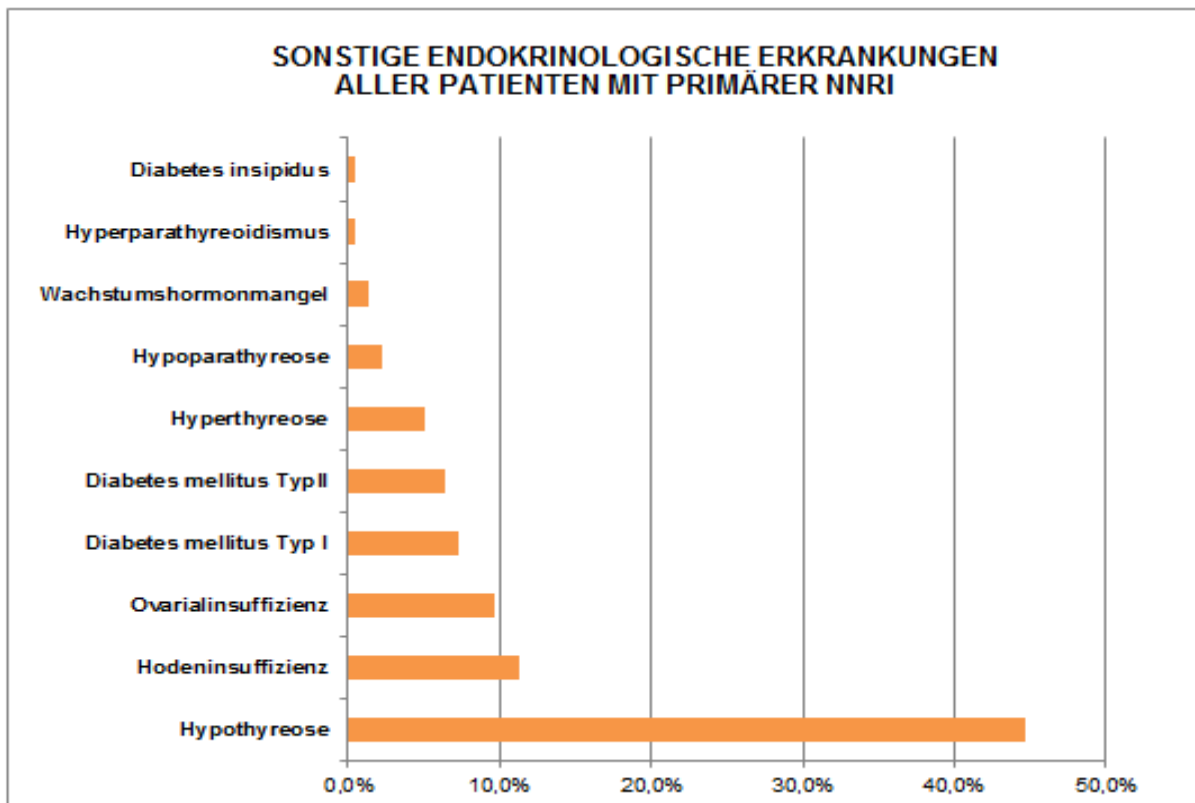
71,8% aller untersuchten Probanden wiesen andere endokrinologische Erkrankungen auf (59,1% der Patienten mit primärer und 85,6% mit sekundärer NNR-Insuffizienz) wobei in beiden Teilnehmergruppen die Hypothyreose mit 57% (44,5% bei Patienten mit primärer vs. 70,3% bei sekundärer NNR-Insuffizienz) die häufigste endokrinologische Begleiterkrankung darstellte. Bei männlichen Probanden mit primärer NNRI folgten Hoden- (11,1%) und bei weiblichen die Ovarialinsuffizienz (9,6%), gefolgt von Diabetes mellitus Typ I (7,2%) und Typ II (6,8%) bei beiden Geschlechtern. Bei den Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz folgten nach

Hypothyreose (70,3%) der sekundäre Hypogonadismus (67,4% aller männlichen Probanden), der Wachstumshormonmangel (39,6%) sowie die sekundäre Ovarialinsuffizienz (36,2% aller weiblichen Probanden).



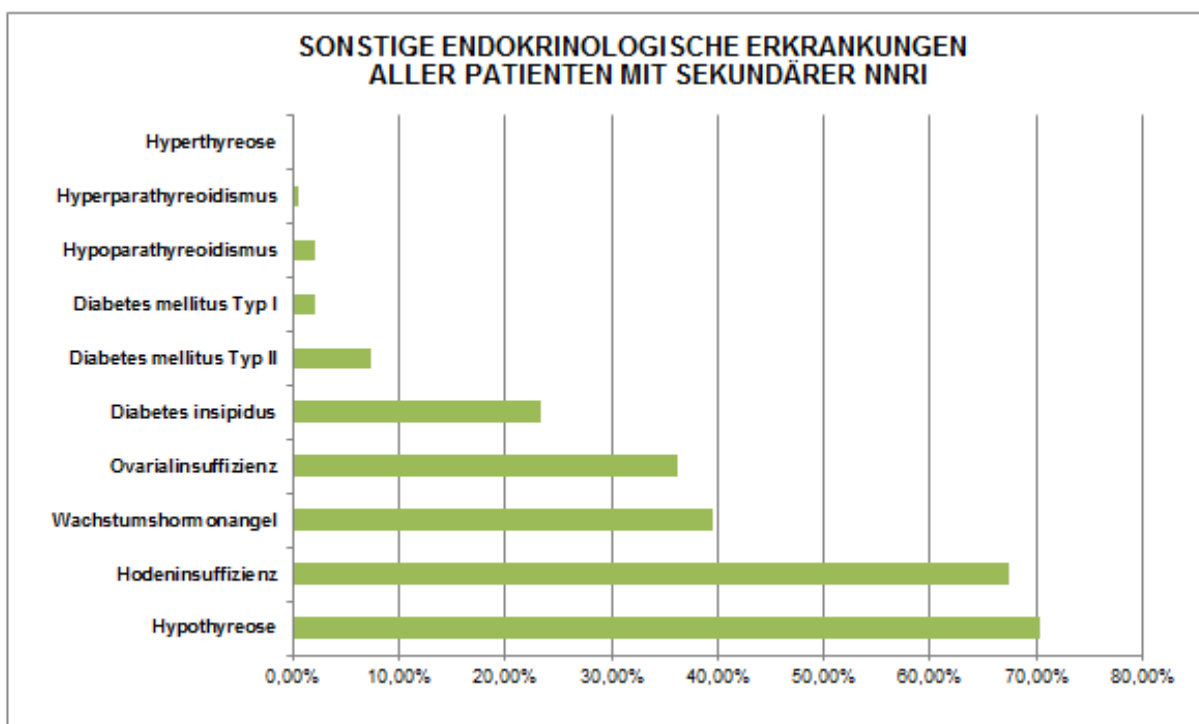
* Die Prozentzahl aller Hoden- bzw. Ovarialinsuffizienz-Patienten bezieht sich auf jeweils männliche bzw. weibliche Probanden

Graphik 21: sonstige endokrinologische Komorbiditäten aller NNRI-Patienten (n=421)



* Die Prozentzahl aller Hoden- bzw. Ovarialinsuffizienz-Patienten bezieht sich auf jeweils männliche bzw. weibliche Probanden

Graphik 22: sonstige endokrinologische Komorbiditäten aller Patienten mit primärer NNRI (n=219)



* Die Prozentzahl aller Hoden- bzw. Ovarialinsuffizienz-Patienten bezieht sich auf jeweils männliche bzw. weibliche Probanden

Graphik 23: sonstige endokrinologische Komorbiditäten aller Patienten mit sekundärer NNRI (n=202)

85% der Patienten mit primärer und 6,9% mit sekundärer NNRI nahmen Fludrocortison ein. 57% aller Teilnehmer gaben an, an einer Hypothyreose zu leiden (44,7% der Patienten mit primärer- vs. 70,3% Patienten mit sekundärer NNRI). Allerdings gaben deutlich mehr Probanden (64% aller Patienten) an, täglich L-Thyroxin einzunehmen (46,6% vs. 83,2%), so dass die Prävalenz der Hypothyreose vermutlich etwas höher ist als eigenanamnestisch seitens der Studienteilnehmern angegeben.

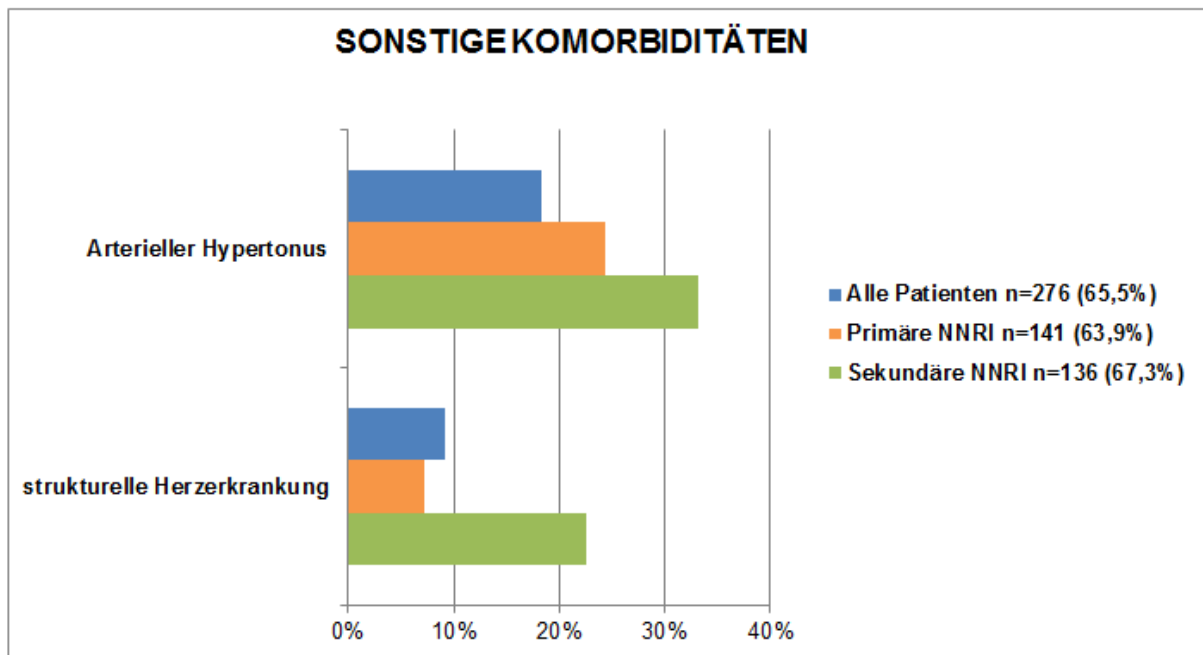
18,7% aller Probanden nahmen DHEA ein (23,7% der Patienten mit primärer vs. 13,4% mit sekundärer NNRI) und parallel dazu gaben 51,8% aller männlichen und 23,8% aller weiblichen Studienteilnehmer an, ein Testosteron- bzw. ein Östrogenpräparat einzunehmen. Die Substitution der Geschlechtshormone war bei den Patienten mit sekundärer NNRI deutlich häufiger als mit primärer NNRI (76,7% vs. 11,3% bei Testosteronpräparat und 40,5% vs. 9% bei Östrogenpräparat). Die entsprechende Medikation mit Dosierungen wurde in der Tabelle 23 dargelegt.

	Alle Patienten		Primäre NNRI-Patienten		Sekundäre NNRI-Patienten	
	n= 421		n= 219		n= 202	
Fludrocortison n (%)	200	47,5%	186	85%	14	6,9%
<i>Dosis (mg/d) Median (Min-Max)</i>	0,1mg/d (0,025-0,6mg)		0,1mg/d (0,025-0,6mg)		0,1mg/d (0,05-0,2mg)	
DHEA	79	18,7%	52	23,7%	27	13,4%
<i>Dosis (mg/d) Median (Min-Max)</i>	25mg/d (5-75mg)		25mg/d (5-75mg)		25mg/d(6-50mg)	
L-Thyroxin	270	64%	102	46,6%	168	83,2%
<i>Dosis (mg/d) Median (Min-Max)</i>	100µg/d (5-200µg)		100µg/d (5-200µg)		100µg/d (25-200µg)	
Ovulationshemmer n (%)*	18	6,4%	8	4,8%	10	8,6%
Testosteronpräparat n (%)*	72	51,8%	6	11,3%	66	76,7%
Wachstumshormon n (%)	50	11,9%	1	0,5%	49	24,3%
Östrogenpräparat n (%)*	67	23,8%	20	9,0%	47	40,5%
Minirin n (%)	54	12,8%	1	0,5%	53	26,2%

* Die Prozentangaben der Patienten, die Ovulationshemmer und Östrogenpräparat bzw. Testosteronpräparat einnehmen, sind auf das jeweilige Geschlecht bezogen

Tabelle 24: Sonstige Hormonersatzmedikation

65,6% aller Probanden gaben nicht-endokrinologische Komorbiditäten an (64,1% der Patienten mit primärer- vs. 67,3% der Patienten mit sekundärer NNRI). Davon litten 28,3% aller Studienteilnehmer an arterieller Hypertonie (23,6% vs. 33,1%) und 9% an struktureller Herzerkrankung, die als koronare oder valvuläre Herzerkrankung definiert war (7,9% bei primärer NNRI vs. 20,6% bei sekundärer NNRI). Des Weiteren konnte bei Probanden mit sekundärer NNRI ein höherer BMI (Median 27,1 [18,1-54,2]) im Vergleich zu den Patienten mit primärer NNRI (Median 24,2 [17,2-52]) festgestellt werden (s. Tabellen 10 und 11). Die Probanden mit sekundärer NNRI-Insuffizienz wiesen im vergleichbaren Alter (Median 51 Jahre) ein deutlich ausgeprägteres kardiovaskuläres Risikoprofil auf (siehe Tabelle 24).



Graphik 25: Prävalenz der strukturellen Herzerkrankung und des arteriellen Hypertonus bei Patienten, die sonstige Komorbiditäten angegeben haben

Um die Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren und der reduzierten Knochendichte bzw. des Auftretens von Osteoporose/Osteopenie der NNRI-Patienten zu ermitteln, wurden die befragten Patienten mit den zwei Kontrollgruppen

gematcht. Die Kontrollgruppen bestanden aus den Studienteilnehmern der SHIP-Trend- und DEGS-Studie. Nach Ausschluss der Probanden, die eine systemische Glucocorticoid-Medikation erhielten, wurden sie nach Geschlecht und Alter mit NNRI-Patienten im 1:3-Verhältnis gematcht (jeweils 1263 Studienteilnehmer). Des Weiteren wurden die NNRI-Patienten nach ihrer Hydrocortison-Tagesosis in zwei Subgruppen unterteilt: Hydrocortisondosis $<10\text{mg/m}^2$ bzw. $>10\text{mg/m}^2$ Körperoberfläche (KOF). Dabei konnte festgestellt werden, dass die NNRI-Patienten im Vergleich zu den Kontrollgruppen eine signifikant niedrigere Prävalenz an arterieller Hypertonie (25,9% vs. 36,5% bei SHIP-Trend-Probanden, $p<0,001$ bzw. 38,7% bei DEGS-Probanden, $p<0,01$), Hyperlipidämie (17% vs. 22%, $p<0,032$ bzw. 32%, $p<0,001$), Adipositas (19,5% vs. 31,7%, $p<0,001$ bei SHIP-Trend-Kohorte) und Hyperurikämie (3,6% vs. 6,2% , $p=0,048$ bzw. 10,5% $p<0,001$) aufweisen (siehe Tabelle 25). Die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ II (6,9% vs. 7,8% bzw. 7,9%, $p=0,6$) sowie Adipositas im Vergleich zur DEGS-Kohorte (19,5% vs. 23,2%, $p=0,12$) unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Des Weiteren konnte kein Zusammenhang zwischen der abendlichen Glucocorticoid-Einnahme und der Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren festgestellt werden (die abendliche Einnahme war als Glucocorticoiddosis nach 16 Uhr definiert).

Die Patienten mit sekundärer NNRI wiesen generell im Vergleich zu den Patienten mit primärer NNRI signifikant höhere BMI-Werte auf ($28\pm 4,4$ vs. $26\pm 4,4\text{kg/m}^2$, $P<0,001$). Die BMI-Werte waren in der SHIP-Trend-Kontrollgruppe signifikant höher als bei den NNRI-Patienten ($28,0\pm 5,6$ vs. $26,8\pm 4,5\text{kg/m}^2$, $p<0,001$). Entsprechend war die Adipositas signifikant häufiger in der SHIP-Trend-Kontrollgruppe, nicht aber

in der DEGS-Gruppe (19,5% vs. 31,7%, $p < 0,001$ bzw. 23,2%, $p = 0,12$). Eine Korrelation zwischen Hydrocortison-Tagesdosis $> 10 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ und dem BMI-Wert konnte bei der sekundären NNRI-Form sowie dem männlichen Geschlecht festgestellt werden, war jedoch nicht signifikant ($p = 0,061$ bzw. $p = 0,057$). Multiple Glucocorticoid-Tagesdosen (drei mal oder häufiger) sowie eine abendliche Einnahme hatten in dieser Kohorte keinen Einfluss auf den BMI.

Des Weiteren wurde in der Subgruppe der NNRI-Patienten mit Hydrocortison-Tagesdosis $> 10 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ eine signifikant höhere Prävalenz an Hyperurikämie beobachtet (2,3% vs. 9,2%, $p = 0,009$). Die Prävalenz von Adipositas sowie Diabetes mellitus Typ II fielen höher aus, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (6,1% vs. 10,5%, $p = 0,423$ und 18,4% vs. 22,4%, $p = 0,208$). Bezüglich der Prävalenz von arterieller Hypertonie und Hyperlipidämie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (26,2% vs. 23,7%, $p = 0,772$ und 17,2% vs. 17,1%, $p = 1,0$)¹⁰³.

KOMORBIDITÄT	Vergleich mit SHIP	OR (CI)	p- Wert	Vergleich mit DEGS	OR (CI)	p- Wert
Diabetes mellitus Typ II	NNRI vs. SHIP-T	0,88 (0,57 - 1,35)	p=0,558	NNRI vs. DEGS	0,87 (0,57 - 1,33)	p=0,517
	prim.NNRI vs. SHIP-T	0,91 (0,45 - 1,68)	p=0,757	prim.NNRI vs. DEGS	0,91 (0,49 - 1,68)	p=0,757
	sek.NNRI vs. SHIP-T	0,86 (0,47 - 1,55)	p=0,606	sek.NNRI vs. DEGS	0,83 (0,46 - 1,51)	p=0,547
Adipositas	NNRI vs. SHIP-T	0,52 (0,40 - 0,68)	p<0,001	NNRI vs. DEGS	0,8 (0,61 - 1,05)	p=0,517
	prim.NNRI vs. SHIP-T	0,31 (0,20 - 0,47)	p<0,001	prim.NNRI vs. DEGS	0,48 (0,31 - 0,74)	p=0,001
	sek. NNRI vs. SHIP-T	0,68 (0,48 - 0,98)	p=0,041	sek.NNRI vs. DEGS	1,25 (0,87 - 1,81)	p=0,229
Arterielle Hypertonie	NNRI vs. SHIP-T	0,61 (0,48 - 0,78)	p<0,001	NNRI vs. DEGS	0,55 (0,43 - 0,71)	p<0,001
	prim.NNRI vs. SHIP-T	0,42 (0,29 - 0,60)	p<0,001	prim.NNRI vs. DEGS	0,43 (0,30 - 0,62)	p<0,001
	sek. NNRI vs. SHIP-T	0,87 (0,62 - 1,23)	p=0,448	sek.NNRI vs. DEGS	0,70 (0,50 - 0,98)	p=0,037
Hyperlipidämie	NNRI vs. SHIP-T	0,88 (0,66 - 1,18)	p=0,879	NNRI vs. DEGS	0,44 (0,33 - 0,58)	p<0,001
	prim.NNRI vs. SHIP-T	0,52 (0,32 - 0,83)	p=0,006	prim.NNRI vs. DEGS	0,26 (0,16 - 0,41)	p<0,001
	sek. NNRI vs. SHIP-T	1,32 (0,91 - 1,94)	p=0,147	sek.NNRI vs. DEGS	0,65 (0,45 - 0,94)	p=0,020
Hyperurikämie	NNRI vs. SHIP-T	0,56 (0,32 - 0,99)	p=0,045	NNRI vs. DEGS	0,32 (0,18 - 0,55)	p<0,001
	prim.NNRI vs. SHIP-T	0,74 (0,34 - 1,63)	p=0,456	prim.NNRI vs. DEGS	0,36 (0,17 - 0,76)	p=0,007
	sek. NNRI vs. SHIP-T	0,44 (0,19 - 0,98)	p=0,046	sek.NNRI vs. DEGS	0,28 (0,13 - 0,62)	p=0,002
Osteoporose/ Osteopenie	NNRI vs. SHIP-T	3,01 (2,05 - 4,42)	p<0,001	NNRI vs. DEGS	3,01 (2,05 - 4,42)	p<0,001
	prim.NNRI vs. SHIP-T	2,59 (1,56 - 4,23)	p<0,001	prim.NNRI vs. DEGS	2,52 (1,52 - 4,16)	p<0,001
	sek. NNRI vs. SHIP-T	3,75 (2,06 - 6,81)	p<0,001	sek.NNRI vs. DEGS	3,94 (2,15 - 7,20)	p<0,001

Tabelle 26: Vergleich der NNRI-Patienten mit den Kontrollgruppen aus der SHIP-TREND und DEGS-Studie im Bezug auf die Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren und das Auftreten der Hyperurikämie und Osteopenie/Osteoporose

Im Vergleich zu den gesunden Kontrollgruppen konnte bei allen Studienteilnehmern unabhängig von der Form der NNRI eine signifikant höhere Prävalenz an reduzierter Knochendichte (Osteopenie/Osteoporose) beobachtet werden (13% vs. 4,8% bzw. 4,8%, $p<0,001$). Auch nach Ausschluss von 153 Probanden, die zusätzliche Risikofaktoren aufwiesen (Hypogonadismus, Hyperparathyreoidismus), war die Prävalenz der reduzierten Knochendichte immer noch signifikant erhöht im Vergleich zu den Kontrollgruppen ($p<0,001$). In der Subgruppe der weiblichen Patientinnen mit höherer Hydrocortison-Dosis ($>10\text{mg/m}^2$ KOF) bzw. höherer kumulativer Tagesdosis

($25,2 \pm 7,8$ mg vs. $23,6 \pm 6,2$ mg pro Tag) fiel eine signifikant höhere Rate an reduzierter Knochendichte auf ($p=0,037$ und $p=0,033$). Dieser dosisabhängige Effekt war unabhängig vom Substitutionspräparat (Hydrocortison vs. Prednison oder Dexamethason, $p=0,799$).

Die Korrelation zwischen reduzierter Knochendichte und höherer Hydrocortison-Tagesdosis bzw. kalkulierter Dosis pro m^2 KOF konnte bei männlichen NNRI-Patienten nicht nachgewiesen werden ($p=0,976$ bzw. $p=1,0$). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang bezüglich des Auftretens von Osteopenie/Osteoporose zeigte sich aber bei männlichen Studienteilnehmern mit längerer Krankheitsdauer ($21 \pm 19,3$ vs. $12,6 \pm 10,3$ Jahre, $p=0,02$) bzw. bei älteren weiblichen Patientinnen (Patientinnenalter <55 Jahre 9,9% vs. Alter >55 Jahre 20,8%, $p=0,02$).

Bei Patienten, die wiederholt ihre Tagesdosis in drei oder mehr Einnahmen verteilten, zeigte sich eine signifikant erhöhte Rate an reduzierter Knochendichte (19,9% vs. 9,8% $p=0,005$). Ferner wurde eine Korrelation zwischen der abendlichen Glucocorticoideinnahme (nach 16 Uhr) und des Auftretens von Osteopenie/Osteoporose beobachtet, sie war jedoch nicht signifikant ($p=0,148$)¹⁰³.

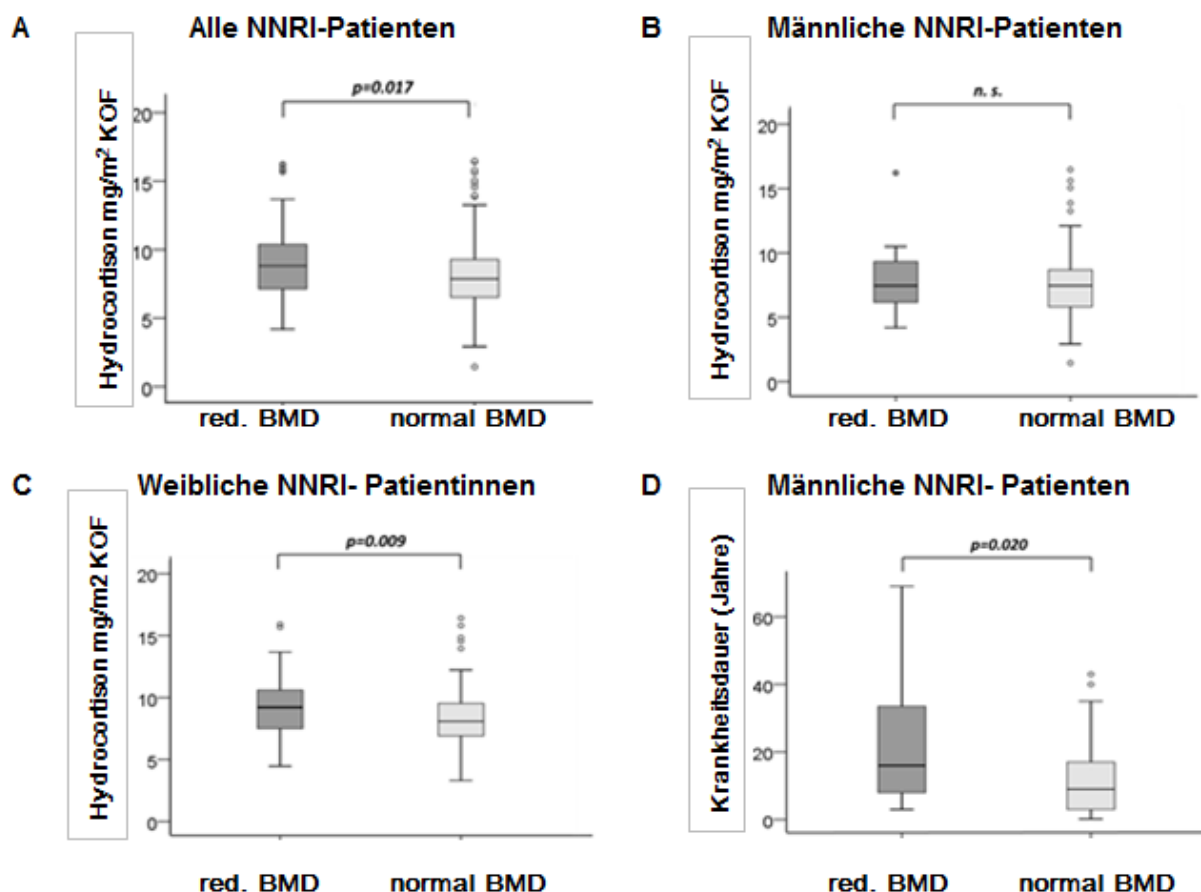
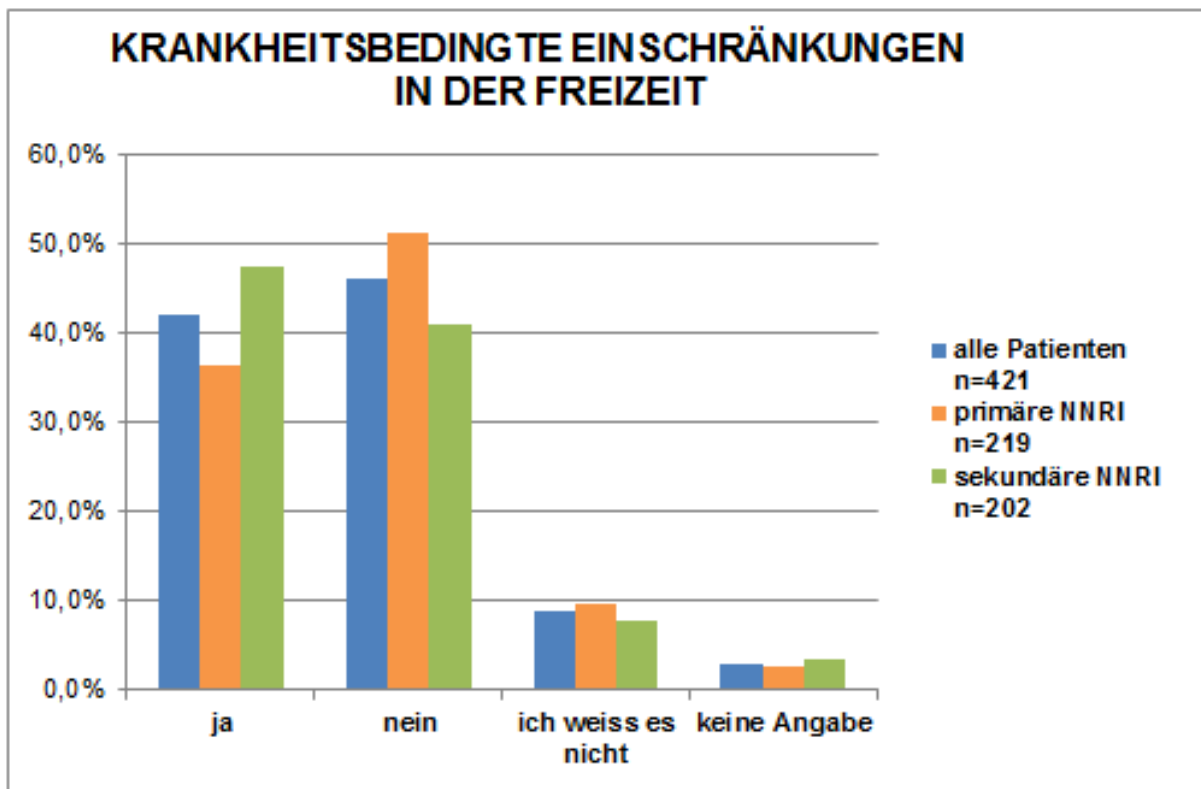


Abbildung 27: Vergleich der NNRI-Patienten bezüglich ihrer Hydrocortison-Tagesdosis (mg/m² KOF) (A) das gesamte Patientenkollektiv: Patienten mit (n=55) und ohne reduzierte Knochendichte (n=364) (Mittelwert [Standardabweichung]): 8,9 ± 2,7 vs. 8,0 ± 2,5mg/m² KOF, **p=0,017** (B) Männliche Patienten mit (n=16) oder ohne reduzierte Knochendichte (n=123): 7,9 ± 2,9 vs. 7,6 ± 2,8mg/m² KOF, p=0,731 (C) Weibliche Patientinnen mit (n=39) und ohne reduzierte Knochendichte (n=241): 9,3 ± 2,6 vs. 8,3 ± 2,3mg/m² KOF, **p=0,009** (D) Vergleich der männlichen Patienten bezüglich der Krankheitsdauer mit (n=16) und ohne reduzierte Knochendichte (n=118): 21,1 ± 18,1 vs. 11,6 ± 10,0 Jahre, **p=0,020**. Berechnung der Vergleichsgruppen mittels Mann-Whitney-U-Test. BMD = bone mass density.

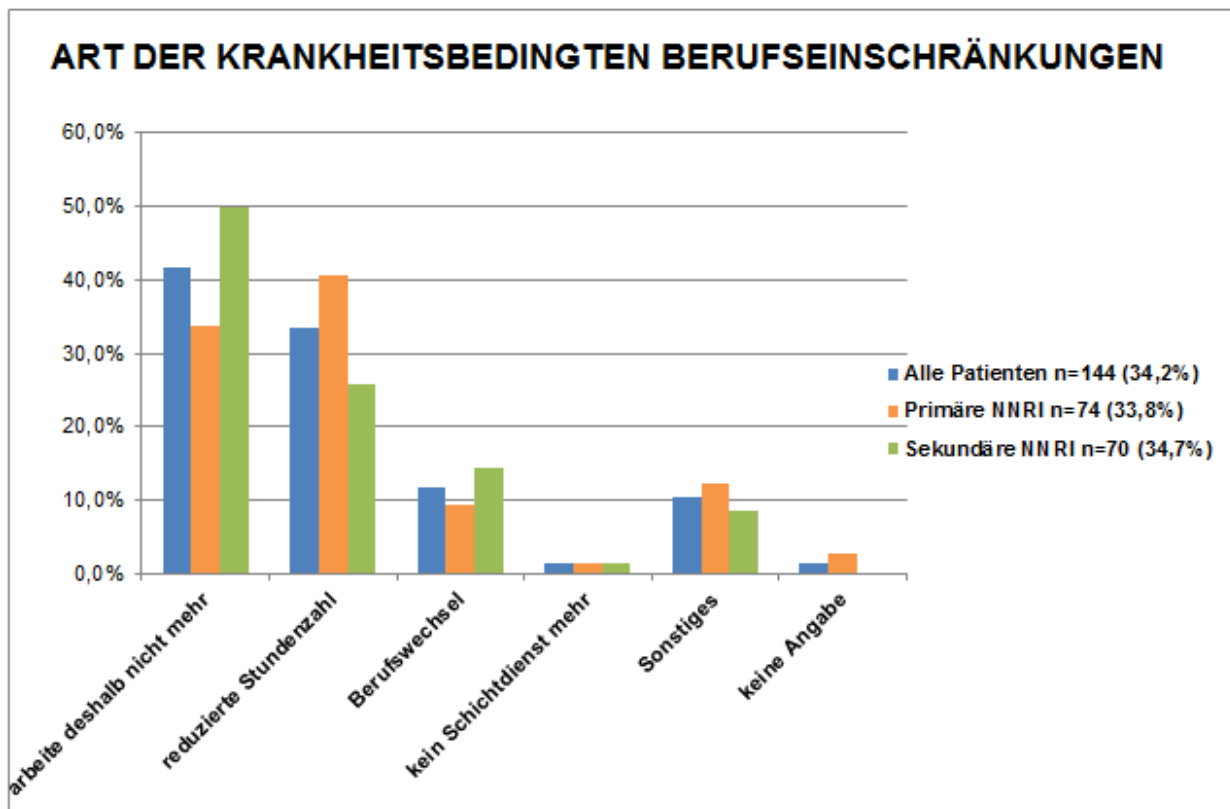
6.5. Krankheitsbedingte Freizeit- und Berufseinschränkungen

42% der Studienteilnehmer gaben an, durch die Erkrankung in der Freizeit eingeschränkt zu sein (36,5% der Patienten mit primärer und 47,5% mit sekundärer NNRI). 46,3% aller Probanden dagegen (51,1% vs. 41,1%) gaben an, keinerlei Freizeiteinschränkungen durch ihre Erkrankung zu haben.

Für 34,2% aller Studienteilnehmer hatte die Erkrankung berufliche Veränderungen zur Folge (33,8% der Probanden mit primärer vs. 34,7% der Patienten mit sekundärer NNRI): 41,7% davon arbeiteten nicht mehr (33,8% vs. 50%) und bezogen eine Erwerbsunfähigkeitsrente (14,4% des gesamten Patientenkollektivs). 33,3% davon reduzierten ihre wöchentliche Stundenanzahl (40,5% vs. 25,7%) und 11,8% (9,5% vs. 14,3%) nahmen aufgrund ihrer Erkrankung einen Berufswechsel vor. 1,4% aller Studienteilnehmer arbeiteten nicht mehr im Schichtdienst (1,1% vs. 1,4%). 10,4% gaben sonstige krankheitsbedingte Berufsänderungen an (9,5% vs. 8,6%). Darunter waren keine Arbeit im Außendienst oder andere betriebsinterne Wechsel, keine Nachtschichten, Wechsel zum näheren Standort oder Aufnahme der weniger anstrengenden, stationären Tätigkeiten gemeint.



Graphik 28: Krankheitsbedingte Einschränkungen in der Freizeit durch die NNRI



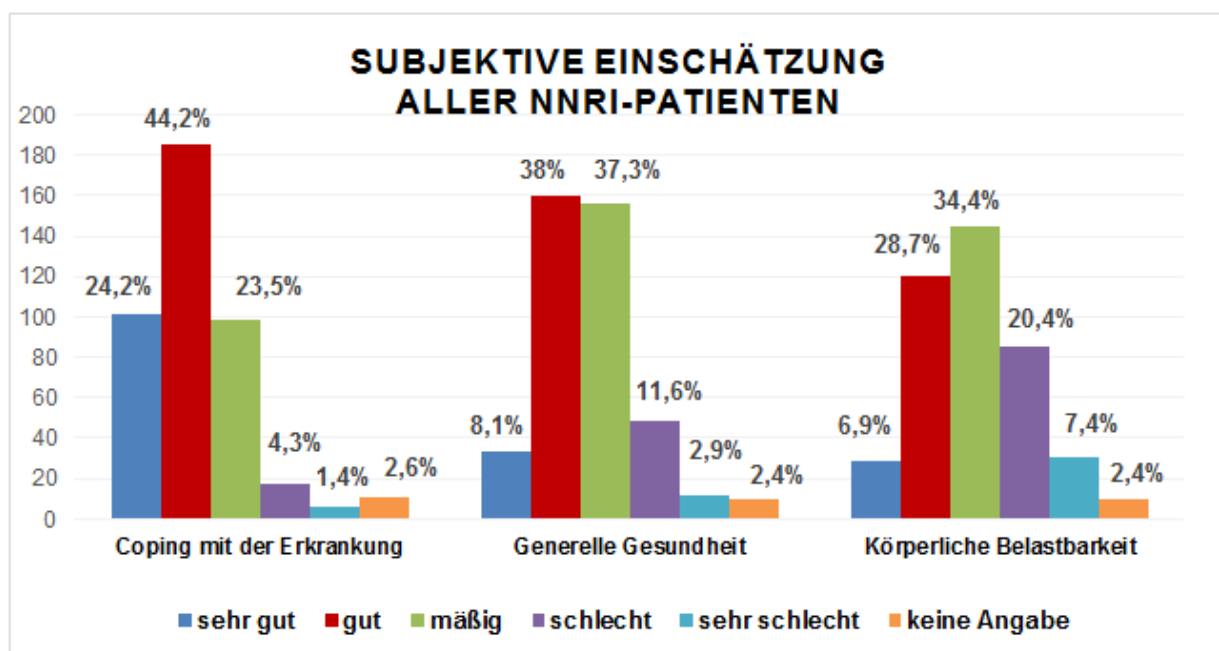
Graphik 29: Art der krankheitsbedingten Einschränkungen im Berufsleben bei allen Patienten (n=144), Patienten mit primärer NNRI (n=74) und sekundärer NNRI (n=70)

6.6. Subjektive Einschätzung des *Coping* sowie der eigenen Gesundheit und der körperlichen Belastbarkeit

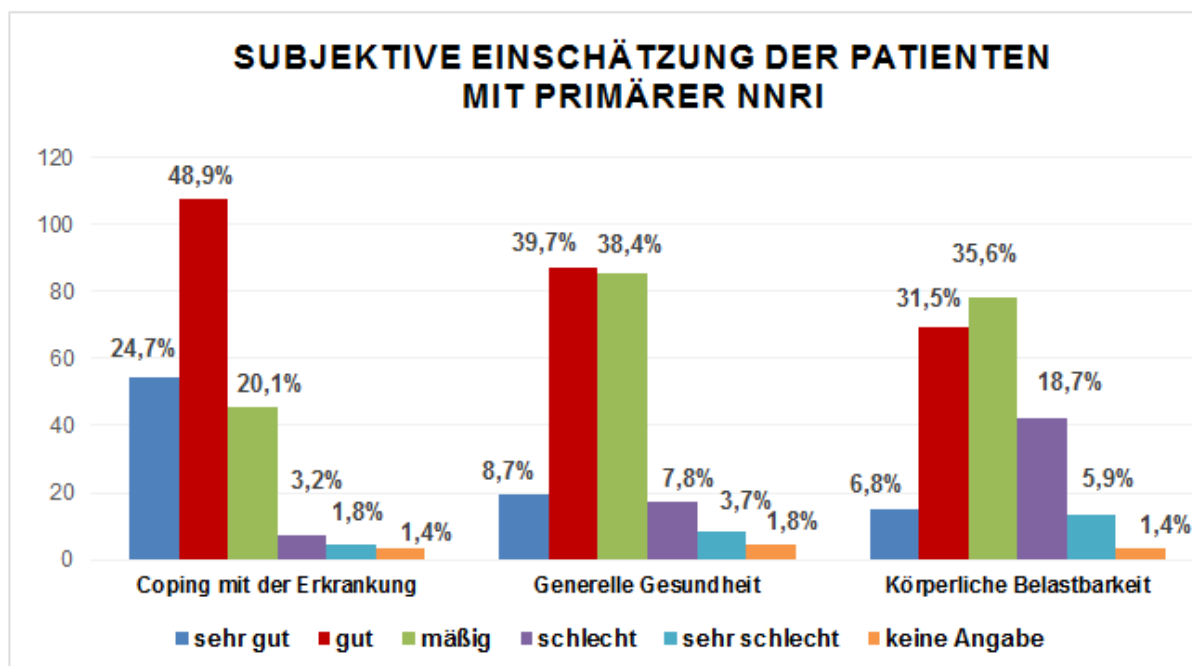
66,4% der Studienteilnehmer gaben an, gut oder sehr gut (73,6% bei primärer vs. 62,9% bei sekundärer NNR-Insuffizienz) und 5,7% schlecht oder sehr schlecht mit der eigenen Erkrankung zurechtzukommen (5% bei primärer vs. 6,4% bei sekundärer NNR-Insuffizienz). Ähnlich zeigte sich die Eigeneinschätzung der generellen Gesundheit: 48,4% der Patienten mit primärer vs. 43,5% mit sekundärer NNR-Insuffizienz stufen ihre generelle Gesundheit als gut oder sehr gut ein und 11,5% der Patienten mit primärer vs. 17,8% mit sekundärer NNR-Insuffizienz als schlecht bzw. sehr schlecht.

Bei der Eigeneinschätzung der körperlichen Belastbarkeit war der Unterschied noch ausgeprägter: während 24,6% der Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz ihre physische Belastbarkeit als schlecht oder sehr schlecht einschätzen, stufen 30,7% der Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz ihre Belastbarkeit als unbefriedigend ein.

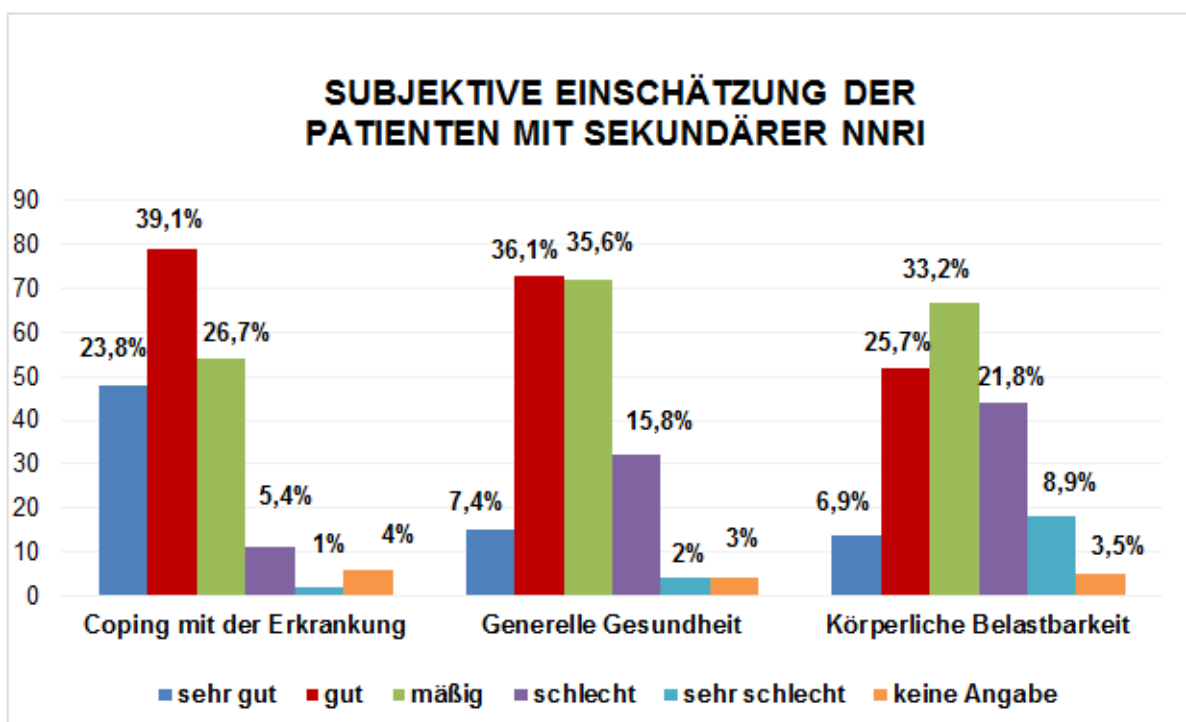
2,5% aller befragten Patienten (1,5% der Patienten mit primärer und 3,5% mit sekundärer NNRI) haben keinerlei Angabe über die subjektive Einschätzung der generellen Gesundheit, körperlichen Belastbarkeit oder Zurechtkommen mit der eigenen Erkrankung gemacht.



Graphik 30: subjektive Einschätzung des *Coping* mit eigener Erkrankung, der generellen Gesundheit und der körperlichen Belastbarkeit aller NNR-Insuffizienz Patienten



Graphik 31: subjektive Einschätzung des *Coping* mit eigener Erkrankung, der generellen Gesundheit und der körperlichen Belastbarkeit aller Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz



Graphik 32: subjektive Einschätzung des *Coping* mit eigener Erkrankung, der generellen Gesundheit und der körperlichen Belastbarkeit aller Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz

6.7. Prädiktoren zum Auftreten der Nebennierenkrisen

In den folgenden Tabellen (vgl. Tabellen 33-36) wurden Patienten je nach Vorliegen einer Nebennierenkrise sowie Typ der NNRI im Bezug auf die einzelnen Kohorteneigenschaften miteinander verglichen mit dem Ziel die Risikofaktoren zum Auftreten der Nebennierenkrisen zu eruieren.

Die einzelnen Patientengruppen (alle Patienten, primäre und sekundäre NNRI-Patienten) wurden nach Geschlecht, DHEA-Einnahme, Alter bei der Erstdiagnose (\leq 38 Jahre), Vorhandensein anderer endokriner Erkrankungen oder Komorbiditäten im Allgemeinen stratifiziert. Die einzelnen Patientengruppen wurden dann mithilfe vom Pearson Chi-Quadrat-Test miteinander verglichen, um den möglichen Zusammenhang bezüglich des Auftretens von NNK zu ermitteln. Die p-Werte unter 0,05 wurden dabei als statistisch signifikant erachtet.

	Alle Patienten mit NNK, n=177	Patienten ohne NNK n=226	Chi-Quadrat-Test n. Pearson
Geschlecht	männlich 44 (24,8%)	91 (40,3%)	p=0,001
	weiblich 133 (75,2%)	135 (59,7%)	
Form der NNRI	prim.NNRI 100 (56,7%)	114 (50,4%)	p=0,246
	sek. NNRI 77 (43,3%)	112 (49,6%)	
DHEA-Medikation	37 (20,8%)	40 (17,7%)	p=0,511
Alter bei der ED	\leq 38y 100 (56,5%)	105 (47,3%)	p=0,074
	>38y 77 (43,5)	117 (52,7%)	
endokrine Komorbiditäten	132 (74,6%)	162 (73,3%)	p=0,863
nicht-endokrine Komorbiditäten	124 (70,1%)	143 (64,4%)	p=0,279

Tabelle 33: Vergleich aller NNRI-Patienten, die eine NNK erlitten (n=177) und anderer, die noch nie eine NNK erfahren haben (n=226) im Bezug auf ihr Geschlecht, Art der NNRI, DHEA-Substitutionstherapie, Alter bei der Erstdiagnose sowie (endokrine) Komorbiditäten mithilfe von Chi-Quadrat-Test nach Pearson

75,2% aller Patienten, die eine NNK erfahren haben, waren weiblich. Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten der NNK sowie weiblichem Geschlecht festgestellt werden ($p=0,001$).

	Prim.NNRI-Pat.mit NNK n=100	Patienten ohne NNK n=114	Chi-Quadrat-Test n. Pearson
Geschlecht	männlich	23 (22,8%)	p=0,556
	weiblich	78 (77,2%)	
DHEA-Medikation		21 (20,8%)	p=0,52
Alter bei der ED	≤38y	54 (54%)	p=0,65
	>38y	46 (46%)	
endokrine Komorbiditäten		62 (62%)	p=0,752
nicht-endokrine Komorbiditäten		69 (69%)	p=0,308

Tabelle 34: Vergleich der Patienten mit primärer NNRI, die eine NNK erlitten ($n=100$) und derer, die noch nie eine NNK erfahren haben ($n=114$) im Bezug auf ihr Geschlecht, DHEA-Substitutionstherapie, Alter bei der Erstdiagnose sowie (endokrine) Komorbiditäten mithilfe von Chi-Quadrat-Test nach Pearson

	Sek.NNRI-Pat.mit NNK,n=77	Patienten ohne NNK, n=112	Chi-Quadrat-Test n. Pearson
Geschlecht	männlich	21 (27,3%)	p=0,001
	weiblich	56 (72,7%)	
DHEA-Medikation		16 (20,8%)	p=0,057
Alter bei der ED	≤38y	46 (60,5%)	p=0,046
	>38y	30 (39,5%)	
endokrine Komorbiditäten		70 (90,9%)	p=0,708
nicht-endokrine Komorbiditäten		55 (71,4%)	p=0,692

Tabelle 35: Vergleich der Patienten mit sekundärer NNRI, die eine NNK erlitten ($n=77$) und derer, die noch nie eine NNK erfahren haben ($n=112$) im Bezug auf ihr Geschlecht, DHEA-Substitutionstherapie, Alter bei der Erstdiagnose sowie (endokrine) Komorbiditäten mithilfe von Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Es konnte gezeigt werden, dass weibliches Geschlecht häufiger mit dem Auftreten der Nebennierenkrise vergesellschaftet war ($p=0,001$). Des Weiteren konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der längeren Krankheitsdauer bei der sekundären NNRI (Erstdiagnose vor dem 38. Lebensjahr) und dem Auftreten der NNK festgestellt werden ($p=0,046$). Im Gegensatz dazu konnte keinerlei statistischer Zusammenhang zwischen dem Vorliegen anderer (endokrino­logischer) Komorbiditäten und dem Auftreten von Nebennierenkrisen gezeigt werden.

7. Diskussion

7.1. Studiendesign und Patientengut

Diese multizentrische Studie hat erstmalig eine große Patientenkohorte motivieren können an einer retro- und prospektiven Erhebung teilzunehmen und stieß auf eine erstaunlich gute Resonanz unter den Betroffenen.

In der retrospektiven, klinischen Baselinestudie konnten wir an einem großen Patientenkollektiv, in dem die Patienten mit primärer (n=219) und sekundärer NNRI (n=202) vergleichbar häufig vertreten waren, eine umfassende Analyse der Morbidität durchführen und dieser ein prädefiniertes Vergleichskollektiv aus der Allgemeinbevölkerung gegenüberstellen. Des Weiteren wurden durch diese klinische Erhebung erstmalig wertvolle Informationen über den Krankheitsverlauf, die Häufigkeit und die Ursachen der stattgehabten Nebennierenkrisen akquiriert.

Zu Beginn der Studie war die Mobilisierung der Studienteilnehmer aus dem endokrinologischen Patientengut der Universitätskliniken Würzburg und der Charité Berlin sowie über den Verteiler der deutschlandweit engagierten Selbsthilfegruppe „Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.“ geplant. Nach der guten Resonanz wurde nachträglich entschieden, das Studienteilnehmerkollektiv durch das endokrinologische Patientengut der Universitätsklinik LMU München zu erweitern.

Bezüglich der erfassten Krisenhäufigkeit weist unsere retrospektive Erhebung einige methodische Defizite auf: die Kriterien für eine Nebennierenkrise wurden zu Beginn der Studie festgelegt und an die Patienten verschickt. Ob die von Probanden

angegebene Frequenz der krisenhaften Entgleisungen mit unserer Definition der Nebennierenkrise komplett übereinstimmt, lässt sich durch Validierung der Krankenunterlagen nur teilweise verifizieren. Insbesondere bei Probanden der Selbsthilfegruppe „Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.“ waren die Arztbriefe zu jeder einzelnen krisenhaften Entgleisung für uns nicht zugänglich. Dem zufolge muss man von einer Frequenzüberschätzung der in Vergangenheit stattgefundenen Krisen dieser Patienten ausgehen. Gleichzeitig lässt sich daraus schlussfolgern, dass sich eine möglichst genaue Krisenhäufigkeit nur in prospektiven Untersuchungen akkurat erfassen lässt.

Des Weiteren ist es nicht ausgeschlossen, dass unser Patientengut möglicherweise präselektiert war insofern, als dass die Patienten, die bereits eine krisenhafte Entgleisung erlitten, höheres Interesse äußerten, an der Studie teilzunehmen.

7.2. Glucocorticoidsubstitutionsregime und Dosisanpassung

89,1% unserer Studienteilnehmer nahmen Hydrocortison im Rahmen ihrer Substitutionstherapie ein. Der Median der kumulativen Hydrocortison-Tagesdosis betrug 12mg/m² KOF (13,6mg/m² KOF bei Patienten mit primärer vs. 10,9mg/m² KOF bei Patienten mit sekundärer NNRI), was deutlich höher ist als die heutige Empfehlung für die tägliche Substitutionsdosis von 5-6mg/m² KOF. Die Erklärung hierfür könnte in der Tatsache liegen, dass die akquirierten Daten aus dem Zeitraum 2007 bis 2008 stammen.

Angesichts der Tatsache, dass die empfohlene Hydrocortison-Tagesdosis deutlich niedriger ist als man vor Jahren glaubte, wurde bereits diskutiert, ob man dadurch den Patienten eine gewisse Sicherheitsreserve verwehrt und somit die steigende

Inzidenz der Nebennierenkrisen geradezu triggert. Rushworth et al. veröffentlichten 2015 Ergebnisse zweier retrospektiven Beobachtungsstudien in denen sie im 13-jährigen Beobachtungszeitraum die Aktenlage der NNRI-Patienten bezüglich der Hospitalisationsraten untersuchten. Dabei postulierten sie einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Verschreibungen vom niedrigdosierten, kurzwirksamen Hydrocortison im Rahmen der Substitutionstherapie bei NNRI und einem Anstieg der Hospitalisationen aufgrund von NNK^{104,106}. Die Ergebnisse dieser methodisch kontroversen Studie stehen im Kontrast zu den neu veröffentlichten Ergebnissen von Al Nofal et al., wonach es keinen Zusammenhang zwischen dem Substitutionspräparat sowie der Dosis der Glucocorticoide und der NNK-Inzidenz bei Erwachsenen und pädiatrischen NNRI-Patienten gibt¹⁰⁷. Ganz im Gegenteil ist es eher denkbar, dass eine chronische Glucocorticoid-Überdosierung die Infekt-Suszeptibilität erhöht und somit zur erhöhten Kriseninzidenz beitragen könnte^{22,57}. Die Studie von Schulz et al. konnte sogar nebenbefundlich zeigen, dass eine vorsichtige Dosisreduktion von Hydrocortison bei primärer NNRI im zweijährigen Zeitraum mit dem Ziel der Erfassung der BMD-Dynamik keinen Einfluss auf die NNK-Inzidenz hatte¹⁰⁹.

Die heutige Empfehlung für das Substitutionsregime bei NNRI lautet: eine gewichtsadaptierte Gabe vom kurzwirksamen Glucocorticoid in zwei bis drei Einnahmen verteilt vor der Mahlzeit. Die kurzwirksamen Glucocorticoide (insbesondere Hydrocortison) werden bevorzugt, weil sie nebenwirkungsarm sind, möglichst physiologisch den zirkadianen Rhythmus nachahmen können und somit möglicherweise die Lebensqualität positiv beeinflussen^{79,104}.

94,8% aller Studienteilnehmer gaben an, ihre Glucocorticoiddosis in Stresssituationen anzupassen (95,9% bei Patienten mit primärer NNRI vs. 93,6% der Probanden mit sekundärer NNRI). 5,2% aller Probanden hingegen teilten mit, noch nie eine Dosisanpassung vorgenommen zu haben. Es bleibt unklar, ob es in solchen Fällen um die fehlenden Kenntnisse der potentiell tödlichen Nebennierenkrise geht oder ob es sich um die mangelnde Implementierung der bereits bekannten Präventionsmaßnahmen handelt. Dieses Verhaltensmuster beschrieben Sheperd et al., als sie im Rahmen der Interviews 10 Patienten mit primärer NNRI über ihre Kenntnisse bezüglich der Erkrankung und der Komplikationen befragten. Dabei stellten sie fest, dass trotz des guten Wissensstands über die Glucocorticoiddosisanpassung die befragten Patienten trotzdem NNK erlitten. Dieses Phänomen nannten die Autoren „*knowledge-application-gap*“ und postulierten hiermit, dass das alleinige Wissen bei manchen Patienten nicht zwingend zur Implementierung der Dosisanpassung in Stresssituationen führt¹⁰⁸.

7.3. Definition der Nebennierenkrise

Da es aktuell noch keinen internationalen Konsens bezüglich der genauen Begrifflichkeit einer Nebennierenkrise gibt^{22,97}, definierten wir sie im Rahmen unserer Studie wie folgt: Allgemeinzustandsverschlechterung mit mindestens zwei der unten aufgeführten Symptomen sowie einer konsekutiven, ärztlich veranlassten Glucocorticoid-Gabe. Andere Autoren definierten die Nebennierenkrise ähnlich, fügten aber zu der typischen klinischen Symptomatik (Hypotonie [systolischer Blutdruck <100mmHg], Adynamie, Übelkeit, Erbrechen und/oder laborchemische Veränderungen: Hyponatriämie [≤ 132 mmol/l] oder Hyperkaliämie, Hypoglykämie)

akute abdominale Beschwerden hinzu (Bornstein et al.⁹⁶) oder eine Vigilanzveränderung (Puar et al.¹¹³). Smans et al. definierten die NNK als akute Allgemeinzustandsverschlechterung der NNRI-Patienten, die eine stationäre Einweisung mit Glucocorticoid- und Kochsalzinfusionslösung-Applikation notwendig macht ⁹⁷.

Laut Rushworth et al. ist eine klare, einheitliche und leicht anwendbare Definition der Nebennierenkrise wünschenswert insbesondere im Hinblick auf die rasche Identifikation und korrekte Diagnosestellung dieser lebensbedrohlichen Entgleisung⁹⁷. Andererseits läuft man durch die Einengung der Definition der NNK die Gefahr, die Krisenhäufigkeit zu unterschätzen angesichts unterschiedlicher Symptome, die die Patienten präsentieren oder bei Patienten, die bereits früh durch die Glucocorticoid-Dosiserhöhung oder hausärztliche Behandlung die Krise erfolgreich therapierten. Des Weiteren ist es teilweise sehr schwer zu unterscheiden, ob es sich in Situationen, die einer Glucocorticoid-Dosissteigerung bedürfen, um eine NNK oder um eine andere schwerwiegende Erkrankung handelt, die im Sinne einer Akuterkrankung oder einer Komorbidität zustande kam. Bei den verstorbenen Patienten wiederum ist es manchmal anhand der Analyse der Totenscheine bezüglich der Todesursache zwischen Exazerbation einer Komorbidität und einer krisenhaften Entgleisung der Nebennierenerkrankung unmöglich zu differenzieren völlig unabhängig von der stattgehabten Glucocorticoidgabe.

Eine universelle Definition der NNK, die alle krisenhaften Ereignisse korrekt erfasst, wird es vermutlich nie geben. Viel wichtiger scheint zu sein, die Patienten über das Selbstmanagement der Glucocorticoiddosisanpassung im Falle einer Akuterkrankung

bzw. einer Exazerbation der chronischen Begleiterkrankung und die Gefahr einer imminnten Krise zu unterrichten sowie den Augenblick zu definieren, ab dem sie ärztliche Hilfe aufsuchen sollten.

7.4. Inzidenz der Nebennierenkrise

In dieser retrospektiven, klinischen Studie wurde eine NNK-Inzidenz von 814 Krisen in 5423 Patientenjahre ermittelt. Dies entspricht einer Inzidenz von 15 Krisen pro 100 Patientenjahre (16 bei primärer vs. 13 NNK pro 100 Patientenjahre bei sekundärer NNR-Insuffizienz). Diese Inzidenzrate fällt deutlich höher aus als die - in der Literatur anzutreffende - Krisenhäufigkeit von 3,3-10 Krisen pro 100 Patientenjahre. Arlt et al. führten 2003 eine klinische Studie mit 53 NNRI-Patienten durch (511 erfasste Patientenjahre) und stellten eine Inzidenz von 3,3 Krisen pro 100 Patientenjahre fest¹². Die von Omori et al. in Japan durchgeführte klinische Studie konnte zeigen, dass von 137 Patienten, die an primärer oder sekundärer NNR-Insuffizienz litten, 29% mindestens eine NNK in ihrem Leben erlitten haben⁵⁸. Im prospektiven Teil unserer Studie wurde über einen Zeitraum von zwei Jahren bei 423 Patienten mit primärer und sekundärer NNRI eine Inzidenz von 7,8-8,3 Krisen pro 100 Patientenjahre festgestellt. 3% aller Nebennierenkrisen hiervon endeten tödlich^{57,86,100}. White et al. führten 2003 eine retrospektive Befragung der NNRI-Patienten in Großbritannien, in den Vereinigten Staaten, Australien und Neu Seeland durch sowie 2006 eine erneute *Follow-up*-Erhebung bei Patienten, die zur britischen Addison-Selbst-Hilfe-Gruppe gehörten und stellten dabei eine Inzidenz von 8% NNK pro Jahr bei Patienten mit primärer NNRI fest^{41,97}. Ritzel et al. führten 2013 eine systematische

Literaturrecherche im Zeitraum vom 1980 bis 2012 durch und untersuchten das Outcome der bilateral adrenaletomierten Patienten bei Morbus Cushing. Dabei stellten sie eine Inzidenz von 9,3 Krisen pro 100 Patientenjahre fest⁶¹. 2011 untersuchten Reisch et al. 189 Patienten mit kongenitaler adrenaler Hyperplasie bei 21-Hydroxylasemangel und stellten eine Krisenhäufigkeit von 5,8 pro 100 Patientenjahre fest⁶⁰.

Bei primärer NNR-Insuffizienz wird die Häufigkeit mit 6-8 Krisen pro 100 Patientenjahren in der Literatur angegeben^{40,59,79,80,108} und ist somit häufiger als bei der sekundären NNRI. Meyer et al. veröffentlichten die Ergebnisse einer Auswertung der Akten eines der umfangreichsten Krankenversicherungsregister Deutschlands im fünfjährigen Zeitraum und stellten dabei nicht nur die steigende Inzidenz der primären NNRI in der deutschen Bevölkerung (von 82 auf 87 pro Million Einwohner) sondern auch die hohe NNK-Inzidenz (14-17/100 Patientenjahre)⁸⁷. Dies deckt sich auch mit unseren Ergebnissen (16 NNK bei primärer vs. 13 NNK bei sekundärer NNRI pro 100 Patientenjahre). Sie stellt mit 15% eine der führenden Todesursachen bei Addison-Patienten dar^{80,81}.

Eine der Erklärungen für die hohe Kriseninzidenz in unserer retrospektiven Erhebung stellt sicherlich die Tatsache dar, dass die Information über die Krisenhäufigkeit auf den eigenanamnestischen Patientenangaben fundierte und nicht auf Vidierung einzelner Arztbriefe bei jeder angegebenen krisenhaften Entgleisung. Wir erfassten insgesamt 5423 Patientenjahre bei 421 Patienten in unserer Studie und die mittlere Krankheitsdauer betrug 10 Jahre, daher ist es denkbar, dass die exakten Umstände

jeder einzelnen krisenhaften Entgleisung für manche Patienten schwer nachvollziehbar sind.

7.5. Auslöser und Risikofaktoren zum Auftreten der Nebennierenkrise

Mit 54,2% war der häufigste Auslöser einer Nebennierenkrise die Gastroenteritis (53% bei Patienten mit primärer vs. 55,8% bei sekundärer NNRI), gefolgt vom Fieber in 51,4% (45% vs. 50,7%), psychischem Stress in 38,4% (33% vs. 45,5%) und Operationen in 37,8% (31% vs. 46,7%) der Fälle. In 22,6% der Fälle konnte kein Auslöser eruiert werden. Diese Verteilung deckt sich weitestgehend mit den in der Literatur angegebenen Auslösefaktoren^{41,59,84} wobei die Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz etwas anfälliger sind für Infektionen als NNK-Auslöser⁶. Reisch et al. untersuchten 2012 122 Patienten mit kongenitaler adrenaler Hyperplasie und stellten neben gastroenteritischen Beschwerden (29%) die Salz-Verlust-Krise als zweitwichtigsten Auslöser (18%) der NNK fest⁶⁰. Rushworth et al. führten eine retrospektive Auswertung aller Patienten durch, die im 11-jährigen Zeitraum mit der Diagnose NNK stationär aufgenommen wurden und stellten fest, dass der häufigste Auslöser einer NNK eine bakterielle Infektion darstellte (insbesondere Pneumonien sowie andere Infektionen der unteren Atemwege und Harnwegsinfekte) und dass, das Risiko eine Krise zu entwickeln mit dem steigenden Alter signifikant zunimmt. Die Gastroenteritis als führender Krisenauslöser ist insofern interessant, als dass das Kardinalsymptom Übelkeit und Erbrechen auch ein Symptom der Nebennierenkrise sein kann. Gleichzeitig erschwert das Erbrechen und/oder Diarrhoe die Resorption

der oralen Glucocorticoide und kann somit eine Krise auslösen sofern die Substitution nicht parenteral, intramuskulär oder subkutan stattfindet^{97,98}.

Omori et al. postulierten 2003 zum ersten Mal die möglichen Risikofaktoren, die die Entstehung einer Nebennierekrise begünstigen: Glucocorticoidsubstitution über längeren Zeitraum als vier Jahre, geistige Retardierung, Diabetes insipidus, unbehandelter Hypogonadismus sowie die Kombination dieser Risikofaktoren⁵⁸. Arlt et al. postulierten 2003, dass die Patienten mit primärer NNRI-Insuffizienz ein höheres Risiko aufweisen, eine NNK zu entwickeln und dass das weibliche Geschlecht sowie eine Autoimmunadrenatitis prädisponierend für eine NNK sind¹², was den Mineralocorticoidmangel als Risikofaktor für die Entwicklung einer NNK vermuten lässt⁵⁷⁻⁵⁹. Eine residuelle Cortisolsekretion bei der sekundären NNRI könnte einen gewissen Schutz im Bezug auf die krisenhafte Entgleisung darstellen. White et al. veröffentlichten 2010 Ergebnisse zweier retrospektiver Beobachtungsstudien und stellten dabei fest, dass die Patienten mit primärer NNRI mit *Diabetes mellitus* Typ I und II, *Asthma bronchiale* und vorzeitiger Ovarialinsuffizienz höherem Risiko ausgesetzt sind eine NNK zu entwickeln. Des Weiteren beobachteten sie, dass Patienten, die im medizinischen Umfeld tätig sind, häufiger NNK entwickelten⁴¹. Smans et al. postulierten ebenfalls, dass die Komorbiditäten das relevanteste Risikofaktor zum Entwickeln einer NNK darstellen¹¹⁴. Die Patienten mit primärer NNRI, die nicht-endokrine Komorbiditäten aufwiesen sowie sekundäre NNRI-Patienten, die zusätzlich am *Diabetes insipidus* litten, zeigten ebenfalls ein höheres Risiko eine NNK zu entwickeln⁵⁹.

Auch in unserer Studie konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten der NNK und weiblichem Geschlecht gezeigt werden ($p=0,01$). Die Patienten, bei denen die sekundäre NNRI vor dem 38. Lebensjahr diagnostiziert wurde, haben signifikant häufiger krisenhafte Entgleisungen erfahren ($p=0,043$). Dies suggeriert im Wesentlichen, dass die frühe Diagnose bzw. längere Krankheitsdauer bei sekundärer NNRI zur erhöhten NNK-Inzidenz signifikant beisteuert.

Ein statistischer Zusammenhang zwischen einzelnen Typen der NNRI, endokrinen Komorbiditäten oder Begleiterkrankungen im Allgemeinen und Auftreten der NNK konnte in unserer Studie nicht beobachtet werden, was zu den Ergebnissen von Arlt et al.⁴¹ und Smans et al. stark kontrastiert¹¹⁴.

7.6. Präventionsstrategien

Es ist noch nicht gelungen ein vollständiges Risikoprofil für die Entwicklung der Nebennierenkrise bei chronischer NNR-Insuffizienz zu erstellen⁶⁵, so dass die beste Prophylaxe der NNK eine repetitive Schulung der behandelnden Ärzte, der Patienten wie auch ihrer Angehörigen darstellt^{13,15,22,35,44,60,65,70,72,77,79,80,82,86,104}. Eine systematische Schulung der Patienten sollte die theoretischen Kenntnisse über die Adaptation der Glucocorticoiddosis in Stresssituationen sowie praktische Übungen zu notfallmäßigen Applikationen beispielsweise subkutaner oder intramuskulärer Injektionen umfassen^{22,40,70,79,80,82,83}. Harsch et al. befragten 2009 338 Patienten mit primärer und sekundärer NNRI über ihre Informationsquellen und überprüften ihren Wissensstand, was die Glucocorticoidsubstitution angeht. 51,9% der Patienten beantworteten die Fragen korrekt und die Hauptinformationsquelle stellten mit 89% die behandelnden Ärzte dar. Des Weiteren informierten sich viele Patienten über die

Selbst-Hilfe-Gruppen (66%) und über Broschüren (60%) oder Internet (45%)⁷¹. Auch die behandelnden Ärzte müssen sensibilisiert werden bezüglich dieser lebensbedrohlichen Komplikation der ohnehin seltenen Erkrankung, denn jede Verzögerung der Erstdiagnose führt zum erhöhten Risiko einer NNK, die unbehandelt unweigerlich zum Tode führt.¹⁰⁸

Die Schulungen über die Glucocorticoidanpassung erfordern klare Richtlinien über die situativen Indikationen zur Dosiserhöhung mit erforderlichen Dosisangaben in regelmäßigen Abständen und umfassen nicht nur Patienten, sondern auch Ihre Angehörigen und behandelnde (Haus)Ärzte^{72,79,82,108}. Neben den stressigen Ereignissen wie beispielsweise Operationen, endoskopischen Untersuchungen, Traumata (physisch wie auch psychisch), längeren Reisen oder anstrengenden Sportarten sollten die Patienten über die Dosiserhöhung bei Fieber, Infektsituationen, Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe unterrichtet werden. Des Weiteren sollten sie lernen, die psychische Barriere zu überwinden und mit intramuskulären Injektionen umzugehen, denn das alleinige Wissen der gut instruierten Patienten führt nicht notwendigerweise immer zur einer Verhaltensänderung in Krisensituationen. Dieses Phänomen nannten Shepard et al. „*knowledge-application-gap*“¹⁰⁸.

In unserer Studie wurden alle Patienten zu Beginn schriftlich und strukturiert über die Indikationen für die Glucocorticoiddosiserhöhung im Sinne einer Krisenprävention unterrichtet und erhielten schriftliche Handlungsinstruktionen. Dennoch kam es im prospektiven Teil unserer Studie zu Nebennierenkrisen. Manche Patienten erhöhten in diesem Rahmen ihre orale GC-Dosis, was aber nicht ausreichend war, um die NNK zu verhindern. Bemerkenswert war auch, dass manche Patienten im Rahmen

einer Gastroenteritis mit Erbrechen oder Diarrhoe einzig mit Erhöhung der oralen GC-Dosis hofften, die NNK verhindern zu können^{57,100}. Dies macht es sehr evident, dass es an strukturierter Patientenaufklärung - nicht nur über die Indikationen sondern auch über die Art der Applikation der Glucocorticoide - mangelt.

Hahner et al. führten 2013 eine prospektive Untersuchung durch, bei der die Pharmakokinetik von subkutan vs. Intramuskulär appliziertem Hydrocortison in 12 Patienten mit Morbus Addison untersuchten. Es konnte gezeigt werden, dass die Zielkonzentration im Serum bereits nach 22min bei subkutaner bzw. 11min nach intramuskulärer Gabe erreicht werden konnte. Demnach könnte die subkutane Gabe, die von Patienten allgemein gut akzeptiert ist, eine Applikationsart darstellen, die sich für Präventionsstrategien gut eignen würde⁸⁵. Dies setzt voraus, dass die Patienten einen sog. „Notfallkit“ besitzen und jederzeit über Cortison-Ampullen (oder zumindest Suppositorien) verfügen, was in unserem Patientenkollektiv zu lediglich 28,4% der Fall war (bei 35,4% der Patienten mit primärer vs. 20,8% bei sekundärer NNRI).

Ein großer Fortschritt in der Patientensicherheit wurde mit der Einführung eines Notfallausweises sowie mit der Etablierung der zweisprachigen *European Identity Card* in Deutschland erreicht^{22,79}. In unserem Patientenkollektiv führten 92,6% der Patienten einen Notfallausweis mit sich (94,1% bei primärer vs. 91,1% bei sekundärer NNR-Insuffizienz). Manche Autoren halten sogar Armbänder und Halsketten mit Informationen über die Erkrankung und die erforderlichen Notfallmaßnahmen für sinnvoll^{11,35} sowie die Etablierung einer Informationshotline für Patienten, Angehörige oder behandelnde Ärzte für ratsam^{70,72,79}.

Gute Patientenkenntnisse über diese kardinale Komplikation der ohnehin seltenen Erkrankung sowie die adäquate Dosissteigerung in Stresssituationen könnte die Anzahl dieser potentiell tödlichen Komplikation senken. Die Abwendung einer Nebennierenkrise bzw. korrektes und zeitgerechtes Management dieser krisenhaften Entgleisung könnten die Lebensqualität verbessern. Die strukturierten Patientenschulungen, analog zu den Diabetes-Patienten, mit dem Ziel die Patientenselbstständigkeit zu steigern und die Verfügbarkeit von überlebenswichtigen Glucocorticoidpräparaten in Form von patientenfreundlichen *Pens* für die subkutane oder intramuskuläre Applikation könnten auch für chronische NNR-Insuffizienz in Sinne der Mortalitätsreduktion erstrebenswerte Ziele darstellen^{22,65,85,97,113}.

7.7. Komorbiditäten des untersuchten Patientenguts

7.7.1. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Wir untersuchten unser Patientengut bezüglich der Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren und der Knochengesundheit mit zwei vordefinierten Allgemeinbevölkerungskohorten aus den epidemiologischen Studien SHIP-TREND und DEGS. Die NNRI-Patienten wurden im Verhältnis 3:1 nach Geschlecht und Alter gematcht. Es ist zu erwähnen, dass die Kontrollpersonen, die am Diabetes mellitus Typ I, pankreoprivem oder Gestationsdiabetes erkrankt waren, nicht zum Vergleich mit NNRI-Patienten, die an Diabetes mellitus Typ II litten, herangezogen wurden. Im Vergleich zu den Kontrollgruppen zeigte sich bei NNRI-Probanden eine signifikant niedrigere Prävalenz an arterieller Hypertonie ($p < 0,01$), Hyperlipidämie ($p < 0,032$),

Adipositas ($p < 0,001$ im Vergleich zu den SHIP-TREND-Probanden) und Hyperurikämie ($p < 0,001$). Die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ II unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,59$ in beiden Vergleichsgruppen).

Die Patienten mit sekundärer NNRI weisen generell im Vergleich zu den Patienten mit primärer NNRI signifikant höhere BMI-Werte auf ($p < 0,001$). Die BMI-Werte waren in der SHIP-TREND- Kontrollgruppe signifikant höher als bei den NNRI-Patienten ($p < 0,001$) entsprechend war die Adipositas signifikant häufiger in der SHIP-TREND-Kontrollgruppe nicht aber in der DEGS-Gruppe ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,12$). Ferner wurde in unserer Studie eine Korrelation zwischen höherer Hydrocortisondosis $> 10 \text{ mg/m}^2$ KOF sowie drei oder mehreren Glucocorticoideinnahmen pro Tag und Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren untersucht. Dabei stellten wir fest, dass der BMI-Wert bei der sekundären NNRI-Form sowie beim männlichen Geschlecht erhöht war, jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,061$ bzw. $p = 0,057$). Die multiplen Glucocorticoid-Einnahmen (≥ 3 pro Tag) sowie die abendliche Einnahme schienen keinerlei Einfluss auf den BMI zu haben ($p = 0,228$ vs. $p = 0,331$). In der Subgruppe der NNRI-Patienten mit Hydrocortison-Dosis $> 10 \text{ mg/m}^2$ KOF wurde eine signifikant höhere Prävalenz an Hyperurikämie beobachtet ($p = 0,009$). Die Prävalenz von Adipositas sowie Diabetes mellitus Typ II fiel höher aus, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,208$). Die Prävalenz von arterieller Hypertonie und der Hyperlipidämie zeigte keinen Unterschied in beiden Gruppen ($p = 1,0$)¹⁰³.

Unsere Ergebnisse kontrastieren stark mit den Daten von Stewart et al., die insgesamt 10.381 Patienten mit primärer NNRI ($n = 1014$), sekundärer NNRI ($n = 8818$)

und kongenitaler adrenaler Hyperplasie ([CAH] n=551) untersuchten und mit der Allgemeinbevölkerung bezüglich der Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren, Ängstlichkeit, Erkrankungen aus dem psychiatrischen Kreis und stationärer Einweisungen verglichen. Die Kontrollpopulation wurde 1:1 mit NNRI-Patienten gematcht. Dabei konnte eine signifikant höhere Rate an arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus (Typ I und II), Hyperlipidämie, psychiatrischen Erkrankungen und Ängstlichkeit bei den NNRI-Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe beobachtet werden. Des Weiteren zeigte sich bei Patienten mit primärer und sekundärer NNRI eine vierfach höhere Hospitalisationsrate als bei der Kontrollgruppe, nicht aber bei den CAH-Patienten¹⁰⁵. Der Unterschied zwischen unseren und den Ergebnissen aus dieser Erhebung könnte multifaktoriell bedingt sein. Stewart et al. verglichen die Prävalenz des Diabetes mellitus zwischen der Allgemeinbevölkerungskohorte und den NNRI-Patienten, ohne auf die Unterschiede einzelner Diabetes-Formen einzugehen. Da die Patienten mit primärer NNRI wesentlich häufiger an anderen autoimmunen Erkrankungen leiden⁸⁷, wäre eine Differenzierung zwischen Diabetes Typ I und II sinnvoll und angebracht gewesen. Bezüglich unserer retrospektiven Erhebung ist eine Unterschätzung der Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren nicht sicher auszuschließen, denn die Daten fundieren auf eingenanamnestischen Angaben. Andererseits waren die Daten durch die Validierung der entsprechenden Arztbriefe und ihrer Dauermedikation weitestgehend verifiziert.

Unsere Daten zeigen, dass die Patienten, die Hydrocortison-Tagesdosis $<10\text{mg}/\text{m}^2$ KOF einnehmen keinerlei erhöhtes metabolisches Risiko aufweisen. Bei den Patienten mit Hydrocortison-Tagesdosis $>10\text{mg}/\text{m}^2$ KOF kommt Hyperurikämie

signifikant häufiger vor und es zeigt sich ein positiver Trend bezüglich des Auftretens von Adipositas und Diabetes mellitus Typ II.

7.7.2. Knochengesundheit

Bezüglich der Knochengesundheit bei NNRI-Patienten ist die Studienlage sehr widersprüchlich. Jódar et al. führten eine klinische Studie durch, bei der sie biochemisch und osteodensitometrisch die Knochendichte bei 25 NNRI-Patienten in einem Zeitraum von bis zu 60 Monate erfassten. Dabei konnten sie keine signifikante Reduktion der Knochendichte feststellen obgleich die Patienten, die mit Prednison ihre Glucocorticoid-Substitution durchführten häufiger Osteoporose-Kriterien erfüllten³⁷. Arlt et al. untersuchten eine kleinere Patientengruppe mit primärer und sekundärer NNRI, die mit Cortison-Acetat substituiert waren und stellte dabei keinerlei Reduktion der Knochendichte fest. Dem zufolge postulierten sie, dass diese Patienten keine routinemäßigen *Follow-up*-Untersuchungen benötigen³⁹. Des Weiteren stellten Valero et al. ebenfalls keine Veränderungen in der Knochendichte bei 30 Addison-Patienten über den Zeitraum von 12 Monaten fest und schlossen daraus, dass eine möglichst niedrige Glucocorticoid-Substitutionsdosis keinerlei Veränderungen im Knochenstoffwechsel hervorruft¹¹⁰.

Im Gegensatz hierzu stehen die Ergebnisse einiger Studien, die größere Patientengruppen untersuchten. Ragarsson et al. untersuchten 365 Patienten mit sekundärer NNRI und stellten dabei einen Zusammenhang zwischen weiblichem Geschlecht und Auftreten der Osteopenie fest¹¹¹. Zellissen et al. untersuchten 91 Patienten mit primärer NNRI und postulierten dabei einen linearen Zusammenhang

zwischen Hydrocortisondosiszunahme pro kg Körpergewicht und Knochendichteabnahme bei männlichen Patienten⁵⁶. Einen ähnlichen Zusammenhang fanden Schulz et al. in ihrer linearen Beobachtungsstudie, bei der sie drei Patientengruppen mit steigender, abnehmender und gleichbleibender Hydrocortisondosis bezüglich der Knochendichtedynamik untersuchten. Eine abnehmende Glucocorticoiddosis war mit der steigenden Knochendichte vergesellschaftet und umgekehrt. Dabei triggerte die Dosisreduktion nicht das Auftreten einer Nebennierenkrise¹⁰⁹. 2011 veröffentlichten Björnsdottir et al. die Ergebnisse einer populationsbasierten Kohortenstudie, bei der sie bei 3219 Patienten mit primärer NNRI (≥ 30 . Lebensjahr diagnostiziert, die noch nie eine Oberschenkelhalsfraktur erlitten hatten) mit den gesunden Bevölkerung randomisierten, um die Inzidenz der proximalen Femurschaftfrakturen zu vergleichen. Das höchste Risiko eine Fraktur zu erleiden hatten weibliche Patientinnen, die vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wurden. Des Weiteren zeigte diese Studie, dass das Risiko ein Jahr vor und nach der Erstdiagnose der primären NNRI am höchsten war, so dass hierbei eine langjährige Glucocorticoideinnahme keine Rolle spielte¹¹². Unabhängig von der zugrundeliegenden Form der NNRI zeigte sich bei unseren Probanden eine signifikant höhere Prävalenz an reduzierter Knochendichte, bzw. Auftreten von Osteoporose/Osteopenie ($p < 0,01$). Auch nach Ausschluss der Patienten, die an Hypogonadismus und Hyperparathyreoidismus leiden, war die Prävalenz an reduzierter Knochendichte bei NNRI-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant erhöht ($p < 0,01$). Die Patienten, die ihre Tagesdosis über drei Einnahmen pro Tag verteilten, zeigten signifikant häufiger reduzierte

Knochendichte ($p=0,005$). Ein positiver Trend konnte auch bei Studienteilnehmern, die regelmäßig Glucocorticoide abends einnahmen, beobachtet werden, er war jedoch nicht signifikant ($p=0,148$).

Bei Patientinnen, die älter als 55 Jahren waren, zeigte sich eine signifikant höhere Knochendichtereduktion ($p=0,018$), was vermutlich auf die Postmenopause zurückzuführen ist. In der Subgruppe der weiblichen Patientinnen, die eine höhere Hydrocortisondosis ($\geq 10\text{mg}/\text{m}^2$ KOF) bzw. höhere Tagesdosis ($25,2 \pm 7,8\text{mg}/\text{d}$) einnahmen, zeigte sich eine signifikant erhöhte Knochendichtereduktion bzw. eine erhöhte Prävalenz an Osteoporose/Osteopenie ($p=0,037$ vs. $p=0,033$) unabhängig von der Art des Glucocorticoidpräparats, der Krankheitsdauer oder des Alters bei Diagnostik. Dieses Phänomen war bei männlichen Studienteilnehmern nicht zu beobachten. Die Erklärung für dieses geschlechtsspezifische Ergebnis könnte in der Tatsache liegen, dass an unserer Studie mehr weibliche als männliche Probanden teilnahmen.

Diese Erkenntnisse machen deutlich, dass alle NNRI-Patienten, die ihre Glucocorticoide in drei oder mehreren Tagesdosen verteilt einnehmen und die weiblichen Patientinnen ab dem 55. Lebensjahr, die höhere Hydrocortisondosis $>10\text{mg}/\text{m}^2$ KOF benötigen, von einem intensivierten Osteoporose-Screening profitieren könnten. Die neueren Entwicklungen der retardierten Glucocorticoidpräparate wären eventuell eine geeignete Alternative für diese Risikogruppe. Im Gegensatz dazu müssten sich die Patienten, die eine Tagesdosis $<10\text{mg}/\text{m}^2$ in <3 Einnahmen pro Tag nicht routinemäßig einer Knochendichtemessung unterziehen.

8. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Querschnittsanalyse untersuchten wir 421 Patienten mit primärer und sekundärer NNRI hinsichtlich des Auftretens krankheitsassoziierter Morbidität, der Häufigkeit, Ursachen, Auslösefaktoren und Risikofaktoren von Nebennierenkrisen, sowie weiterer Komorbiditäten mit einem besonderen Fokus auf endokrine und kardiovaskuläre Komorbidität und der Knochengesundheit. Die Prävalenz der Komorbiditäten wurde mit zwei populationsbasierten Kohorten verglichen.

Dabei stellten wir fest, dass die Inzidenz der NNK deutlich höher ist als im Vorfeld angenommen (15 pro 100 Patientenjahre) und dass zu den wichtigsten Auslösern die Gastroenteritis, die fieberhaften Infekte sowie die Operationen gehören. Als mögliche Risikofaktoren zum Entwickeln einer NNK sind die primäre NNRI-Form sowie das weibliche Geschlecht anzusehen. Letztendlich ist jedoch bei jedem Patienten von einem Risiko auszugehen, eine lebensbedrohliche Krise zu erleiden, sodass auch die aktuellen Daten die Bedeutung einer systematischen Patientenschulung als Präventionsmaßnahme unterstreicht. Hierbei spielen insbesondere die Erkenntnisse dieser Arbeit hinsichtlich möglicher Auslösefaktoren eine wichtige Rolle.

Bezüglich des kardiovaskulären Risikoprofils konnte in unserer Erhebung keine erhöhte Prävalenz bei NNRI-Patienten im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung festgestellt werden. Die NNRI-Patienten wiesen, unabhängig von der Form der NNRI, eine signifikant niedrigere Prävalenz an arteriellem Hypertonus, Hyperlipidämie und Adipositas auf. Der Unterschied im Bezug auf Diabetes mellitus war unter den

Gruppen nicht signifikant. Die aktuell verwendeten Glucocortioidsubstitutionsschemata scheinen somit kein diesbezüglich erhöhtes Risiko zu bewirken.

In der Gruppe der NNRI-Patienten wurde unabhängig von der Form der NNRI häufiger über das Vorliegen einer Osteopenie oder Osteoporose berichtet als in den beiden populationsbasierten Vergleichskohorten. Dies war insbesondere auffällig bei NNRI Patientinnen, die eine höhere Glucocorticoid-Dosis pro Tag zu sich nahmen ($>10\text{mg/m}^2$ KOF) oder über 55 Jahre alt waren, sodass diese Patientengruppe von einem osteodensitometrischen *Screening* profitieren könnte.

9. Literaturverzeichnis

1. Gerd Herold: Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Hsg.von Gerd Herold. Köln 2006, ISBN 978-1-291-72733-3
2. Zuckerman-Levin N, Tiosano D, Eisenhofer G, Bornstein S, Hochberg Z. The importance of adrenocortical glucocorticoids for adrenomedullary and physiological response to stress: a study in isolated glucocorticoid deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Dec;86(12):5920-4
3. Raff H, Sharma ST, Nieman LK. Physiological Basis for the Etiology, Diagnosis, and Treatment of Adrenal Disorders: Cushing's Syndrome, Adrenal Insufficiency, and Congenital Adrenal Hyperplasia. *Compr Physiol.* 2014 April ; 4(2): 739–769
4. Erichsen MM, Lovas K, Fougner KJ, Svartberg J, Hauge ER, Bollerslev J, Berg JP, Mella B, Husebye ES. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol.* 2009 Feb; 160(2):233-7
5. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet.* 2001 Feb 10;357(9254):425-31
6. Bergthorsdottir R, L.-Z.M., Odén A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study *Clin Endocrinol Metab(Oxf)* 91, 4849-4853
7. Michels A, Michels N. Addison Disease: Early Detection and Treatment Principles. *Am Fam Physician.* 2014 Apr 1;89(7):563-8
8. Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Diseases of the Supra-Renal Capsules. London: Warren & Son, 1855
9. Pearce JMS. Thomas Addison (1793-1860). *J R Soc Med.* 2004 Jun;97(6): 297-300
10. Løvås K, Husebye ES. Addison's disease. *Lancet.* 2005 Jun 11-17;365(9476):2058-61
11. Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul;86(7):2909-22
12. Arlt W, A.B. Adrenal insufficiency. *The Lancet* 2003, 361; 1881-1893
13. Hahner S, A.W., Allolio B. Die Nebennierenkrise. *Der Internist* 2003,10; 1243-1252
14. Wael M.R. Haddara, Stan H.M. van Uum TB and adrenal insufficiency. *CMAJ.* 2004 September 28; 171(7): 710
15. Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S, Meyer G, Schöfl C, Stalla GK. Adrenal Cortical Insufficiency—a Life Threatening Illness With Multiple Etiologies. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(51–52): 882–8
16. Allolio B, Stuttmann R, Leonhard U, Fischer H, Winkelmann W. Adrenocortical suppression by a single induction dose of etomidate. *Klin Wochenschr.* 1984 Nov 2;62(21):1014-7
17. Mohammad Z, Afessa B, Finkielman JD. The incidence of relative adrenal insufficiency in patients with septic shock after the administration of etomidate. *Crit Care.* 2006; 10(4): R105
18. Kim TY, Rhee JE, Kim KS, Cha WC, Suh GJ, Jung SK. Etomidate Should be Used Carefully for Emergent Endotracheal Intubation in Patients with Septic Shock. *J Korean Med Sci.* 2008 December; 23(6): 988–991

19. Hans Keiser, Hans Kuno Klei: Cortisontherapie. Hsg. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2002, ISBN 3-13-357211-3
20. Anglin RE, Rosebush PI, Mazurek MF. The neuropsychiatric profile of Addison's disease: revisiting a forgotten phenomenon. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006 Fall;18(4):450-9
21. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, Ventz M, Decker O, Allolio B, Quinkler M. Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency. *Clinical Endocrinology* (2010) 72, 297–304
22. Allolio Bruno (2015) Adrenal Crisis. *European Journal of Endocrinology* 172, R115–R124
23. Mark Sherlock, Neil J. Gittoes, Wiebke Arlt. Lesson of the week: Adrenal crisis mimicking heart disease
24. Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA.* 1999 Aug 18;282(7): 671-6
25. Peterssen S, Quabbe HJ, Schöfl C, Stalla GK, Werder Kv, Buchfelder M. Sinnvolle Hypophysenstimulationstests. *Deutsches Ärzteblatt.* 2010 Juni 25;25 437-444
26. Agha A, Tomlinson JW, Clark PM, Holder G, Stewart PM. The long-term predictive accuracy of the short synacthen (corticotropin) stimulation test for assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan;91(1):43-7
27. Neary Nicola, Nieman Lynnete. Adrenal Insufficiency- etiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010 June; 17(3): 217–223
28. Klose M, Lange M, Kosteljanetz M, Poulsgaard L, Feldt-Rasmussen U. Adrenocortical insufficiency after pituitary surgery: an audit of the reliability of the conventional short synacthen test. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Nov;63(5):499-505
29. Deutschbein T, Unger N, Mann K, Petersenn S. Diagnosis of secondary adrenal insufficiency in patients with hypothalamic-pituitary disease: comparison between serum and salivary cortisol during the high-dose short synacthen test. *Eur J Endocrinol* 2009 Jan;160 (1):9-16
30. Løvås K, Thorsen TE, Husebye ES. Saliva cortisol measurement: simple and reliable assessment of the glucocorticoid replacement therapy in Addison's disease. *J Endocrinol Invest.* 2006 Sep;29(8):727-31
31. Oelkers W. The role of high- and low-dose corticotropin tests in the diagnosis of secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 567–70
32. Andrioli M, Pecori Giralardi F, Cavagnini F. Isolated corticotrophin deficiency. *Pituitary.* 2006;9(4):289-95
33. Maqbool M, Shah ZA, Wani FA, Wahid A, Parveen S, Nazir A. Prevalence of occult adrenal insufficiency and the prognostic value of a short corticotropin stimulation test in patients with septic shock. *Indian J Crit Care Med.* 2009 Apr-Jun;13(2):85-91
34. Salvatori R. Adrenal Insufficiency. *JAMA.* 2005;294(19):2481-2488
35. Hahner S, Allolio B. Management of adrenal insufficiency in different clinical settings. *Expert Opin Pharmacother.* 2005 Nov;6(14):2407-17
36. Mah PM, Jenkins RC, Rostami-Hodjegan A, Newell-Price J, Doane A, Ibbotson V, Tucker GT, Ross RJ. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Sep;61(3):367-75

37. Jódar E, Valdepeñas MP, Martínez G, Jara A, Hawkins F. Long-term follow-up of bone mineral density in Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 May;58(5):617-20
38. Suliman AM¹, Freaney R, Smith TP, McBrinn Y, Murray B, McKenna TJ. The impact of different glucocorticoid replacement schedules on bone turnover and insulin sensitivity in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Sep;59(3):380-7
39. Arlt W, Rosenthal C, Hahner S, Allolio B. Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Apr;64(4):384-9
40. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Mar;3(3):216-26
41. White K, Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event. *Eur J Endocrinol*. 2010 Jan;162(1):115-20
42. Løvås K, Husebye ES, Holsten F, Bjorvatn B. Sleep disturbances in patients with Addison's disease. *Eur J Endocrinol*. 2003 Apr;148(4):449-56
43. Verma S, Vanryzin C, Sinaii N, Kim MS, Nieman LK, Ravindran S, Calis KA, Arlt W, Ross RJ, Merke DP. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed- and extended-release hydrocortisone (Chronocort) vs. conventional hydrocortisone (Cortef) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Apr;72(4):441-7
44. Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, Lennernäs H, Quinkler M, Monson JP, Stewart PM. Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol* 2015 Jan;82(1):2-11
45. Lovas K, E.S.H Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease. *Eur J Endocrinol* 1 July 157,109-112
46. Russell GM, Durant C, Ataya A, Papastathi C, Bhake R, Woltersdorf W, Lightman S. Subcutaneous pulsatile glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Aug;81(2):289-93
47. Quinkler M, Oelkers W, Remde H, Allolio B. Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jan;29(1):17-24
48. Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 Jul;75(1):259-64
49. Allolio B, Arlt W, Hahner S. DHEA: why, when, and how much--DHEA replacement in adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007 Sep;68 (4):268-73
50. Allolio B, Arlt W. DHEA treatment: myth or reality? *Trends Endocrinol Metab*. 2002 Sep;13(7):288-94
51. Alkatibb AA, Cosma M, Elamin MB, Erickson D, Swiglo BA, Erwin PJ, Montori VM. 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 Oct;94 (10):3676-81
52. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, Conway CL, Pullenayegum EM, Huppert FA, Compston JE, Herbert J, Chatterjee VK. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Feb;93(2):400-9

53. Fadeev VV, Gitel EP, Mel'nichenko GA. The diurnal rhythm of adrenocorticotrophic hormone secretion in the assessment of the adequacy of replacement therapy in primary chronic adrenal failure. *Neurosci Behav Physiol.* 2001 May-Jun;31(3):237-42
54. Peacey SR, Guo CY, Robinson AM, Price A , Giles MA, Eastell R, Weetman AP. Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997 Mar;46(3):255-61
55. Wichers M, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmüller D. The influence of hydrocortisone substitution on the quality of life and parameters of bone metabolism in patients with secondary hypocortisolism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Jun;50(6):759-65
56. Zelissen PM, C.R., van Rijk PP, Raymakers Effect of glucocorticoid replacement on bone mineral density in patients with Addison disease. *Ann Intern Med* 120, 207-210
57. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, Beuschlein F, Willenberg HS, Quinkler M, Allolio B. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Feb;100(2):407-16
58. Omori K, Nomura K, Shimizu S, Omori N, Takano K. Risk Factors for Adrenal Crisis in Patients with Adrenal Insufficiency. *Endocr J.*2003 Dec;50(6):745-52
59. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C , Milovanovic D, Fassnacht M, Venz M, Quinkler M, Allolio B. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol.* 2010 Mar;162(3):597-602
60. Reisch N, Willige M, Kohn D, Schwarz HP , Allolio B, Reincke M, Quinkler M, Hahner S, Beuschlein F. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2012 Jul;167(1):35-42
61. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A , Schneider HJ, Schopohl J, Reincke . (2013) Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Oct;98(10):3939-48
62. Martin C, Steinke T, Bucher M, Raspé C. (2012) [Perioperative Addisonian crisis]. *Anaesthesist.*2012 Jun;61(6):503-11
63. Artl W, C.F., van Vlijmen JC, et al. (1999) Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Eng J Med* 341, 1013-1020
64. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, Wass JA, Herbert J, Chatterjee VK. (2000) Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized double blind trial. *The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85, 85:4650-4656
65. Hahner S, Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;23(2):167-79
66. Graves L, Klein RM, Walling AD. [Addisonian crisis precipitated by thyroxine therapy: a complication of type 2 autoimmune polyglandular syndrome]. *South Med J.* 2003 Aug;96(8):824-7
67. Davis J, Sheppard M. Acute adrenal crisis precipitated by thyroxine (1986). *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 Jun 14;292(6535):1595

68. Barber AE, Coyle SM, Marano MA, Fischer E, Calvano SE, Fong Y, Moldawer LL, Lowry SF. Glucocorticoid therapy alters hormonal and cytokine responses to endotoxin in man. *J Immunol.* 1993 Mar 1;150(5):1999-2006
69. Van Bogaert T, Vandevyver S, Dejager L, Van Hauwermeiren F, Pinheiro I, Petta I, Engblom D, Kleyman A, Schütz G, Tuckermann J, Libert C. Tumor Necrosis Factor Inhibits Glucocorticoid Receptor Function in Mice. *J Biol Chem.* 2011 Jul 29; 286(30): 26555–26567
70. Mulder AH, Nauta S, Pieters GH, Hermus AR. [Addisonian crisis in patients with known adrenal insufficiency: the importance of early intervention]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008 Jul 5;152(27):1497-500
71. Harsch IA, Schuller A, Hahn EG, Hensen J. Cortisone replacement therapy in endocrine disorders - quality of self-care. *J Eval Clin Pract.* 2010 Jun;16(3):492-8
72. Harbeck B, Brede S, Witt C, Süfke S, Lehnert H, Haas C. Glucocorticoid replacement therapy in adrenal insufficiency - a challenge to physicians? *Endocr J.* 2015 Feb 26
73. Oelkers, W. (1996) Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 335, 1206-1212
74. Løvås K, Loge JH, Husebye ES. Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 May;56(5):581-8
75. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, Ventz M, Alolio B, Quinkler M. Impaired subjective health status in chronic adrenal insufficiency: impact of different glucocorticoid replacement regimens. *Eur J Endocrinol.* 2008 Dec;159(6):811-7
76. Rosen, T. & Bengtsson, B.A. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet*, 336,285–288.
77. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci.* 2010 Jun;339(6):525-31
78. Falorni A, Mlnarelli V, Morelli S. Therapy of adrenal insufficiency: an update. *Endocrine.* 2013 Jun;43(3):514-28
79. Quinkler M., Hahner S. What is the best long-term management strategy for patients with primary adrenal insufficiency? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Jan;76(1):21-5
80. Husebye ES, Alolio B, Arlt W. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med.* 2014 Feb;275(2):104-15
81. Wass JA, Arlt W. How to avoid precipitating an acute adrenal crisis. *BMJ.* 2012 Oct 9;345:e6333
82. Hahner S1, Hemmelmann N, Quinkler M. (2015) Timelines in the management of adrenal crisis - targets, limits and reality. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Apr;82(4):497-502
83. Repping-Wuts HJ, Stikkelbroeck NM, Noordzij A. A glucocorticoid education group meeting: an effective strategy for improving self-management to prevent adrenal crisis. *Eur J Endocrinol.* 2013 May 17;169(1):17-22
84. Quinkler M, Hahner S, Johannsson G. Saving lives of patients with adrenal insufficiency: a pan-European initiative? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Mar;80(3):319-21
85. Hahner S, Burger-Stritt S, Alolio B. Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2013 Jun 29;169(2):147-54
86. Hahner S, Spinnler C, Beuschlein F. Adrenal crisis and general morbidity in chronic adrenal insufficiency prospectively assessed in 472 patients. *Endocrine Abstracts* (2011) 26 OC1.5

87. Meyer G, Neumann K, Badenhoop K, Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008-2012. *Eur J Endocrinol.* 2014 Feb 4;170(3):367-73
88. Bensing S, Hulting AL, Husebye ES. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Epidemiology, quality of life and complications of primary adrenal insufficiency: a review. *Eur J Endocrinol* September 1, 2016 175 R107-R116
89. Fenske D, Husmann M. Auf der Suche nach dissoziativen Steroiden. *Pharmazeutische Zeitung* online 15/2004
90. Lang K, Burger-Stritt S, Hahner S. Is DHEA replacement beneficial in chronic adrenal failure? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jan;29(1):25-32. doi: 10.1016/j.beem.2014.09.007. Epub 2014 Oct 2.
91. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB. 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 Oct;94(10):3676-81. doi: 10.1210/jc.2009-0672. Epub 2009 Sep 22.
92. Wierman ME, Arlt W, Basson R. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):3489-510. doi: 10.1210/jc.2014-2260.
93. Khanna A, Khurana R, Kyriacou A. Management of adrenocortical insufficiency with continuous subcutaneous hydrocortisone infusion: long-term experience in three patients. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2015 May 1. doi: 10.1530/EDM-15-0005
94. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, Dahlqvist P, Ekman B, Engström BE, Olsson T, Ragnarsson O, Ryberg M, Wahlberg J, Biller BM, Monson JP, Stewart PM, Lennernäs H, Skrtic S. 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 Feb;97(2):473-81. doi: 10.1210/jc.2011-1926. Epub 2011 Nov 23.
95. Jung C, Greco S, Nguyen H. Plasma, salivary and urinary cortisol levels following physiological and stress doses of hydrocortisone in normal volunteers. *BMC Endocr Disord.* 2014; 14: 91. Published online 2014 Nov 26. doi: 10.1186/1472-6823-14-91
96. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):364-89. doi: 10.1210/jc.2015-1710. Epub 2016 Jan 13.
97. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crises: perspectives and research directions. *Endocrine.* 2017 Feb;55(2):336-345. doi: 10.1007/s12020-016-1204-2. Epub 2016 Dec 19.
98. Rushworth RL, Torpy DJ. A descriptive study of adrenal crises in adults with adrenal insufficiency: increased risk with age and in those with bacterial infections. *BMC Endocr Disord.* 2014; 14:79. Published online 2014 Oct 1. doi: 10.1186/1472-6823-14-79
99. Nenke MA, Torly DJ. Addison's disease: managing 'sick days' to avoid crises. *ENDOCRINOLOGY TODAY* 2014; 3(1): 26-31
100. Spinnler, Christina,. Prospektive Studie zum Auftreten von Nebennierenkrisen bei Patienten mit chronischer Nebenniereninsuffizienz. unver. Dissertation. Universität Würzburg.
101. <http://www2.medizin.uni-greifswald.de/cm/fv/ship/studienbeschreibung/>

102. http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/degs_w1/Basispublikation/basispublikation_node.html
103. Burger-Stritt S, Spinnler C, Hannemann A, Lang K, Milovanovic D, Willenberg HS, Beuschlein F, Quinkler M, Hahner S. Morbidity in patients with chronic adrenal insufficiency- prevalence of cardiovascular risk factors and reduced bone density compared to German general population
104. Rushworth RL, Torpy DJ. Modern Hydrocortisone Replacement Regimens in Adrenal Insufficiency Patients and the Risk of Adrenal Crisis. *Horm Metab Res.* 2015 Aug;47(9):637-42. doi: 10.1055/s-0035-1548869. Epub 2015 May 7.
105. Stewart PM, Biller BM, Marelli C, Gunnarsson C, Ryan MP, Johannsson G. Exploring Inpatient Hospitalizations and Morbidity in Patients With Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec;101(12):4843-4850. Epub 2016 Sep 13.
106. Rushworth RL, Torpy DJ. Adrenal Insufficiency in Australia: Is it Possible that the Use of Lower Dose, Short-Acting Glucocorticoids has Increased the Risk of Adrenal Crises? *Horm Metab Res.* 2015 Jun;47(6):427-32. doi: 10.1055/s-0034-1395680. Epub 2015 Mar 4.
107. Al Nofal A, Bancos I, Benkhadra K, Ospina NM, Javed A, Kapoor E, Muthusamy K, Brito JP, Turcu AF, Wang Z, Prokop L, Erickson DZ, Lteif AN, Natt N, Murad MH. Glucocorticoid replacement regimens in chronic adrenal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.* 2017 Jan;23(1):17-31. doi: 10.4158/EP161428.OR. Epub 2016 Sep 15.
108. Sheperd LM, Tahrani AA, Inman C, Arlt W, Carrick-Sen DM . Exploration of knowledge and understanding in patients with primary adrenal insufficiency: a mixed methods study. *BMC Endocr Disord.* 2017 Aug 1;17(1):47. doi: 10.1186/s12902-017-0196-0.
109. Schulz J, Frey KR, Cooper MS, Zopf K, Ventz M, Diederich S, Quinkler M. Reduction in daily hydrocortisone dose improves bone health in primary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2016 Apr;174(4):531-8. doi: 10.1530/EJE-15-1096. Epub 2016 Jan 25.
110. Valero MA, Leon M, Ruiz Valdepeñas MP, Larrodera L, Lopez MB, Papapietro K, Jara A, Hawkins F. Bone density and turnover in Addison's disease: effect of glucocorticoid treatment. *Bone Miner.* 1994 Jul;26(1):9-17.
111. Ragnarsson O, Nyström HF, Johannsson G. Glucocorticoid replacement therapy is independently associated with reduced bone mineral density in women with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Feb;76(2):246-52. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04174.x.
112. Björnsdóttir S, Sääf M, Bensing S, Kämpe O, Michaëlsson K, Ludvigsson JF. Risk of hip fracture in Addison's disease: a population-based cohort study. *J Intern Med.* 2011 Aug;270(2):187-95. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02352.x. Epub 2011 Mar 1.
113. Puar TH, Stikkelbroeck NM, Smans LC, Zelissen PM, Hermus AR. Adrenal Crisis: Still a Deadly Event in the 21st Century. *Am J Med.* 2016 Mar;129(3):339.e1-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.08.021. Epub 2015 Sep 9.
114. Smans LC, Van der Valk ES, Hermus AR, Zelissen PM. Incidence of adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Jan;84(1):17-22. doi: 10.1111/cen.12865. Epub 2015 Aug 27.

10. Anlagen

Hinweise zur Anpassung der Glucocorticoiddosis bei chronischer Nebennierenrindeninsuffizienz

Liebe Studienteilnehmerin, lieber Studienteilnehmer,

sicherlich sind Sie bereits ausführlich über die Anpassung Ihrer Glucocorticoidsubstitution informiert worden. Dennoch würden wir Ihnen gerne nochmals einige wichtige Informationen hierzu zukommen lassen.

Die Addison-Krise stellt eine bedrohliche Situation dar, so dass die Vorbeugung solcher Krisen außerordentlich wichtig ist. Krisen entstehen dadurch, dass der aktuelle Cortisol-Bedarf des Körpers höher ist als durch die Ersatztherapie abgedeckt wird. Dies kann der Fall sein bei körperlichen Belastungssituationen (z. B. fieberhafter Infekt, Operationen, intensive körperliche Betätigung). In manchen Situationen gelingt es dem Körper zudem nicht, die eingenommenen Tabletten in ausreichendem Maße aufzunehmen, z. B. bei Erbrechen oder Durchfall.

Sie sollten daher folgende Regeln beachten und auch Ihre Umwelt und die Sie behandelnden Ärzte darauf hinweisen:

Grundsätzlich gilt: im Zweifelsfall kann stets großzügig kurzfristig die Tagesdosis erhöht werden.

- Bei **leichter körperlicher Belastung** (z. B. Erkältung, leicht fieberhafter Infekt, kleiner operativer Eingriff in örtlicher Betäubung):

Erhöhung der täglichen Glukokortikoiddosis auf 30-50 mg Hydrocortison (bzw. als Faustregel: **Verdoppelung der Regel-Dosis für den Zeitraum der Beschwerden** (in der Regel 2-4 Tage)

Anlage 1: Hinweise zur Anpassung der Glucocorticoiddosis bei chronischer Nebennierenrindeninsuffizienz, die alle Patienten zu Beginn der Studie zugesandt bekamen, Teil I

- Bei **starker körperlicher Belastung** (geplante Operationen mit Narkose, größere Verletzungen, Entbindung):

Gabe von 100-150 mg Hydrocortison in 5% Glucose über 24 h. Fortführung dieser Therapie, solange Intensivpflichtigkeit besteht, ansonsten Umstellen auf 50 mg Hydrocortison oral (z.B. 20-20-10 mg) und je nach Befinden rasche Reduktion auf die ursprüngliche Substitutionsdosis über die folgenden Tage.

Um eine Übersubstitution zu vermeiden, muss nach Abklingen der jeweiligen Belastungssituation stets wieder die Ausgangsdosis angestrebt werden. Bei kurzfristiger körperlicher Belastung (Fussballtraining, Dauerlauf, große Wanderung) können einmalig 5-10 mg Hydrocortison ca. 1-2 h vor Beginn der geplanten Aktivität zusätzlich eingenommen werden. Dies gilt auch bei extremer psychischer Belastung (z.B. Examenstress). Wichtig ist hier, dass nicht bei jeglicher Art von geringfügiger Mehrbelastung zusätzlich Hydrocortison eingenommen wird, was zu einer dauerhaften Glucocorticoid-Übersubstitution führen würde. Für den Besuch beim Zahnarzt und den Schulsport beispielsweise ist nicht routinemäßig eine Mehrsubstitution notwendig.

Achtung: Sobald Situationen mit Erbrechen und Durchfall auftreten, ist die Aufnahme des in Tabletten-Form eingenommenen Hydrocortisons nicht mehr sicher gewährleistet. In diesen Situationen muss ärztliche Hilfe zur intravenösen Verabreichung des Hydrocortisons aufgesucht werden (z. B. 100 mg Hydrocortison über die Vene).

Maßnahmen im Urlaub ohne ärztliche Hilfe:

- 10Tab. in Wasser auflösen => schluckweise trinken
- „Cortison-Zäpfchen“ (z.B. Rectodelt 100mg)
- „Cortison-Spritzen“ (z.B. 100mg HC oder 50 mg Solu-Decortin) selbst in den Muskel injizieren

Es ist sinnvoll, ein Präparat für den Notfall zur Verfügung zu haben (alternativ kann im Notfall, falls Hydrocortison nicht zur Verfügung steht, auch auf ein anderes Cortisonpräparat (z. B. Prednisolon wie Solu-Decortin H[®]) ausgewichen werden.

Sie sollten immer den Notfallausweis bei sich führen, unter anderem da auch manche Ärzte „Cortison“ für gefährlich halten!

Anlage 2: Hinweise zur Anpassung der Glucocorticoiddosis bei chronischer Nebennierenrindeninsuffizienz, die alle Patienten zu Beginn der Studie zugesandt bekamen. Teil II

Universitätsklinikum Würzburg <small>Klinik der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</small>	Prospektive Studie zum Auftreten von Nebennierenkrisen bei Patienten mit chronischer Nebennierenrindensuffizienz	Ersterhebungsbogen PID
<p>Datum: <small>Tag / Monat / Jahr</small></p> <p>1. Bitte geben Sie Ihren Namen, Geburtsdatum, Adresse und Telefonnummer an:</p> <p>Vorname _____</p> <p>Nachname _____</p> <p>Geburtsdatum <small>Tag / Monat / Jahr</small></p> <p>Straße _____</p> <p>PLZ, Ort _____</p> <p>Telefonnr. _____</p> <p>2. Wer ist Ihr behandelnder Arzt?</p> <p>Vorname _____</p> <p>Nachname _____</p> <p>Straße _____</p> <p>PLZ, Ort _____</p> <p>Telefonnr. _____</p>		
<p>3. Wie groß sind Sie? cm</p> <p>4. Wie viel wiegen Sie? , kg</p>		
<p>5. Welchen Schulabschluss haben Sie erlangt?</p> <p> <input type="radio"/> kein Abschluss <input type="radio"/> Hauptschulabschluss <input type="radio"/> Realschulabschluss/ Mittlere Reife <input type="radio"/> Abitur/ Fachhochschulreife <input type="radio"/> Sonstiges, _____ </p> <p>6. Welche Berufsausbildung oder Studium haben Sie absolviert? _____</p> <p>7. Sind Sie berufstätig? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>wenn ja, Welchen Beruf üben Sie aus? _____</p> <p>Arbeiten Sie im Schichtdienst? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Wie viele Tage haben Sie in den letzten 6 Monaten krankheitsbedingt am Arbeitsplatz gefehlt? Tage</p>		
<p>8. Wann wurde die Diagnose einer Nebennierenunterfunktion bei Ihnen gestellt? <small>Monat / Jahr</small></p>		

Anlage 3: Ersterhebungsbogen zum Auftreten von Nebennierenkrisen bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz I

Universitätsklinikum Würzburg <small>Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</small>	Prospektive Studie zum Auftreten von Nebennierenkrisen bei Patienten mit chronischer Nebennierenrindeninsuffizienz	Ersterhebungsbogen PID
--	--	---

9. An welcher Form der Nebennierenrindeninsuffizienz leiden Sie?

primäre NNRI (z.B. Mb. Addison, chirurgische Entfernung) sekundäre NNRI (z.B. Störung im Bereich der Hirnanhangsdrüse)

unbekannt

10. Auf welche der folgenden Ursachen ist Ihre Nebennierenerkrankung zurück zu führen (bitte soweit Ihnen möglich näher benennen)?

<input type="radio"/> Autoimmun (Mb. Addison) <input type="radio"/> Hypophysenentzündung <input type="radio"/> Tuberkulose oder andere Infekte <input type="radio"/> Entfernung beider Nebennieren <input type="radio"/> unbekannt	<input type="radio"/> Sheehan-Syndrom <input type="radio"/> Bestrahlung <input type="radio"/> Operation im Bereich d. Hirnanhangsdrüsen <input type="radio"/> Einblutung in die Nebennieren <input type="radio"/> andere, bitte benennen <hr style="width: 100%;"/>
--	--

11. Welches "Cortison"-Präparat nehmen Sie ein?

<input type="radio"/> Hydrocortison <input type="radio"/> Cortison Acetat (z.B. Cortison CIBA) <input type="radio"/> sonstiges, bitte angeben	<input type="radio"/> Prednison oder Prednisolon <input type="radio"/> Dexamethason <hr style="width: 100%;"/>
---	--

12. In welcher Dosierung und zu welcher Uhrzeit nehmen Sie das "Cortison"-Präparat ein?

	Uhrzeit	Menge in mg																
1. Dosis	<table style="margin: auto; border: none;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">hh</td> <td style="text-align: center;">:</td> <td style="text-align: center;">min</td> <td></td> </tr> </table>					hh	:	min		<table style="margin: auto; border: none;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">,</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>						,		
hh	:	min																
	,																	
2. Dosis	<table style="margin: auto; border: none;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">hh</td> <td style="text-align: center;">:</td> <td style="text-align: center;">min</td> <td></td> </tr> </table>					hh	:	min		<table style="margin: auto; border: none;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">,</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>						,		
hh	:	min																
	,																	
3. Dosis	<table style="margin: auto; border: none;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">hh</td> <td style="text-align: center;">:</td> <td style="text-align: center;">min</td> <td></td> </tr> </table>					hh	:	min		<table style="margin: auto; border: none;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">,</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>						,		
hh	:	min																
	,																	
4. Dosis	<table style="margin: auto; border: none;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">hh</td> <td style="text-align: center;">:</td> <td style="text-align: center;">min</td> <td></td> </tr> </table>					hh	:	min		<table style="margin: auto; border: none;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">,</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>						,		
hh	:	min																
	,																	
Gesamtmenge (in mg) pro Tag		<table style="margin: auto; border: none;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">,</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>						,										
	,																	

13. In welchen Situationen erhöhen Sie Ihre Cortisondosis? (Mehrfachantworten möglich)

<input type="checkbox"/> Fieber / Infekte <input type="checkbox"/> beruflicher Stress <input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> vor sportlicher Betätigung <input type="checkbox"/> vor Operationen <input type="checkbox"/> andere, bitte nennen <hr style="width: 100%;"/>
--	--

Anlage 4: Ersterhebungsbogen zum Auftreten von Nebennierenkrisen bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz II

Universitätsklinikum Würzburg <small>Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</small>	Prospektive Studie zum Auftreten von Nebennierenkrisen bei Patienten mit chronischer Nebennierenrindensuffizienz	Ersterhebungsbogen PID
--	--	---

14. Haben Sie das Gefühl, dass Sie mit Ihrer jetzigen Dosis gut eingestellt sind?	<input type="radio"/> ja wenn nein,	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> Dosis zu hoch <input type="radio"/> Dosis zu niedrig
--	--	---

15. Welche sonstigen Hormone nehmen Sie ein? (Mehrfachantworten möglich)	<input type="checkbox"/> Fludrocortison (Astonin H)	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	Dosis (mg/Tag)
	<input type="checkbox"/> DHEA	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	Dosis (mg/Tag)
	<input type="checkbox"/> L-Thyroxin/Euthyrox	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	Dosis (µg/Tag)
	<input type="checkbox"/> orales Kontrazeptivum ("Pille")	<input type="checkbox"/>	weibliche Hormonersatztherapie
	<input type="checkbox"/> Testosteron	<input type="checkbox"/>	Minirin (Vasopressin-Analoga)
	<input type="checkbox"/> Wachstumshormon		

16. Besitzen Sie einen Notfallausweis?	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
17. Haben Sie eine Notfallausrüstung, z.B. "Cortison"-Zäpfchen, "Cortison"-Spritze?	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein

18. Ist eine Nebennierenkrise (akute Verschlechterung Ihres Allgemeinzustandes aufgrund der NN-Unterfunktion mit Krankenhausbehandlung und Cortisongabe in Form einer Spritze oder Infusion) aufgetreten bevor Ihre Nebennierenerkrankung bekannt und behandelt wurde (z.B. bei Erstdiagnose)?	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
19. Wie häufig haben Sie eine notfallmäßige Gabe eines "Cortison"-Präparates in Form einer Spritze oder Infusion bereits benötigt nachdem Ihre Nebennierenerkrankung diagnostiziert wurde?	<input type="radio"/> noch nie <input type="radio"/> einmal <input type="radio"/> zweimal <input type="radio"/> dreimal <input type="radio"/> viermal <input type="radio"/> fünfmal <input type="radio"/> sechsmal <input type="radio"/> häufiger, bitte angeben _____	

Anlage 5: Ersterhebungsbogen zum Auftreten von Nebennierenkrisen bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz III

Universitätsklinikum Würzburg Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität	Prospektive Studie zum Auftreten von Nebennierenkrisen bei Patienten mit chronischer Nebennierenrindendinsuffizienz	Ersterhebungsbogen PID
---	---	---

20. In welchen Situationen sind solche Krisen aufgetreten nachdem Ihre Nebennierenerkrankung bereits bekannt war?	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Fieberhafter Infekt</td> <td><input type="checkbox"/> Operationen</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Vergessen der Einnahme des "Cortison"-Präparats</td> <td><input type="checkbox"/> Magen-Darm Infekt</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Unfall</td> <td><input type="checkbox"/> starke körperliche Aktivität</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Absetzen der Medikamente durch einen Arzt</td> <td><input type="checkbox"/> Absetzen der Medikamente durch eigene Entscheidung</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Psychischer Stress</td> <td><input type="checkbox"/> nicht bekannt</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><input type="checkbox"/> sonstige Situationen, bitte nennen _____</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> Fieberhafter Infekt	<input type="checkbox"/> Operationen	<input type="checkbox"/> Vergessen der Einnahme des "Cortison"-Präparats	<input type="checkbox"/> Magen-Darm Infekt	<input type="checkbox"/> Unfall	<input type="checkbox"/> starke körperliche Aktivität	<input type="checkbox"/> Absetzen der Medikamente durch einen Arzt	<input type="checkbox"/> Absetzen der Medikamente durch eigene Entscheidung	<input type="checkbox"/> Psychischer Stress	<input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> sonstige Situationen, bitte nennen _____	
<input type="checkbox"/> Fieberhafter Infekt	<input type="checkbox"/> Operationen												
<input type="checkbox"/> Vergessen der Einnahme des "Cortison"-Präparats	<input type="checkbox"/> Magen-Darm Infekt												
<input type="checkbox"/> Unfall	<input type="checkbox"/> starke körperliche Aktivität												
<input type="checkbox"/> Absetzen der Medikamente durch einen Arzt	<input type="checkbox"/> Absetzen der Medikamente durch eigene Entscheidung												
<input type="checkbox"/> Psychischer Stress	<input type="checkbox"/> nicht bekannt												
<input type="checkbox"/> sonstige Situationen, bitte nennen _____													

21. Wie gut kommen Sie mit Ihrer Nebennierenerkrankung zurecht?	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;">sehr gut</td> <td style="text-align: center;">sehr schlecht</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">_____</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 5</td> </tr> </table>	sehr gut	sehr schlecht	_____	_____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 5
sehr gut	sehr schlecht						
_____	_____						
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 5						
22. Wie gut würden Sie generell Ihre Gesundheit einschätzen?	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;">sehr gut</td> <td style="text-align: center;">sehr schlecht</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">_____</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 5</td> </tr> </table>	sehr gut	sehr schlecht	_____	_____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 5
sehr gut	sehr schlecht						
_____	_____						
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 5						
23. Wie würden Sie Ihre körperliche Belastbarkeit einschätzen?	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;">sehr gut</td> <td style="text-align: center;">sehr schlecht</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">_____</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 5</td> </tr> </table>	sehr gut	sehr schlecht	_____	_____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 5
sehr gut	sehr schlecht						
_____	_____						
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 5						

24. Fühlen Sie sich durch die Nebennierenerkrankung in Ihren Freizeitaktivitäten eingeschränkt?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> weiss nicht
25. Hat sich eine Änderung Ihrer beruflichen Tätigkeit durch die Nebennierenerkrankung ergeben?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> weiss nicht wenn ja, welche <input type="radio"/> arbeite deshalb nicht mehr <input type="radio"/> reduzierte Stundenzahl <input type="radio"/> kein Schichtdienst mehr <input type="radio"/> Berufswechsel, bitte angeben _____ <input type="radio"/> Sonstiges, bitte angeben _____

Anlage 6: Ersterhebungsbogen zum Auftreten von Nebennierenkrisen bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz IV

Universitätsklinikum Würzburg <small>Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</small>	Prospektive Studie zum Auftreten von Nebennierenkrisen bei Patienten mit chronischer Nebennierenrindendinsuffizienz	Ersterhebungsbogen PID
--	---	---

26. Sind bei Ihnen weitere endokrinologische Erkrankungen festgestellt worden?

ja nein

wenn ja, bitte ankreuzen (Mehrfachnennungen möglich)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Hypothyreose
(Schilddrüsenunterfunktion) | <input type="checkbox"/> Hyperthyreose
(Schilddrüsenüberfunktion) |
| <input type="checkbox"/> Hypoparathyreoidismus
(Unterfunktion der Nebenschilddrüsen) | <input type="checkbox"/> Hyperparathyreoidismus
(Überfunktion der Nebenschilddrüsen) |
| <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus Typ 1 | <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus Typ 2 |
| <input type="checkbox"/> Diabetes insipidus | <input type="checkbox"/> Wachstumshormonmangel |
| <input type="checkbox"/> Unterfunktion der Hoden
(Testosteronmangel) | <input type="checkbox"/> Unterfunktion der Eierstöcke
(Ovarialinsuffizienz vor den Wechseljahren festgestellt) |

27. Leiden Sie an sonstigen Erkrankungen (akut o. chronisch)?

ja nein

wenn ja, bitte benennen

28. Nehmen Sie auf Grund einer der oben genannten Erkrankungen (z.B. Asthma) "Cortison"-Präparate (Tabletten, Spray, Creme) ein?

ja nein

wenn ja, Erkrankung

Medikamentenname
(Dosis in mg, falls in Tablettenform)

<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>

29. Welche weiteren Medikamente nehmen Sie auf Grund anderer Erkrankungen ein?
Bitte Namen auflisten:

1.

2.

3.

4.

5.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Anlage 7: Ersterhebungsbogen zum Auftreten von Nebennierenkrisen bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz V

11. Danksagung

Ich möchte mich zuallererst bei Prof. Dr. med Hahner bedanken, die mir all die Jahre mit ihren wertvollen Ratschlägen und ihrer grenzenlosen Geduld zur Seite stand als engagierte Doktormutter und inspirierende Wissenschaftlerin zugleich.

Des Weiteren möchte ich allen Probanden danken, die an dieser nicht-kommerziellen Studie über zwei Jahre lang teilgenommen haben und somit zur Akquirierung umfangreicher und relevanter Kenntnisse über diese durchaus seltene Erkrankung und die Nebennierenkrise als ihre Kardinalkomplikation einen wichtigen Beitrag geleistet haben.

12. Lebenslauf

Danijela Milovanovic

Palanterstr. 12a

D-50937 Köln

Kontakt: danijela.milovanovic@uk-koeln.de

*17.07.1980 in Belgrad (Serbien)

Familienstand: ledig



Schulausbildung

1987-1999 Grundschule und Gymnasium in Belgrad, Serbien

Hochschulausbildung

1999-2002 Philologie- Studium an der bayerischen Julius-Maximilians- Universität Würzburg (Anglistik, Germanistik, Italo-Romanistik)

2002-2009 Studium der Humanmedizin an der bayerischen Julius-Maximilians- Universität Würzburg (Abschluss Statsexamen: gut)

Beruflicher Werdegang

03/07,09/07,02-06/08 *Amanuensis*-Tätigkeit, Prof. Dr. med. Leena Lindgren, Klinik für Anästhesiologie, TAYS (Universitätsklinik Tampere) und Dr. Risto Kuosa, Anästhesie-Abteilung, Päijät-Hämeen-Regionalkrankenhaus, Finnland

08/09-08/11 Assistenzärztin in Weiterbildung, Dr. med. Zvolsky, Anästhesie und Intensivmedizin, Maria-Hilf-Krankenhaus, Bergheim

16.02.2011 Erwerb der Fachkundenachweis im Rettungsdienst

- 09/11- 09/15 Assistenzärztin in Weiterbildung und Fachärztin für Anästhesiologie, Prof. Dr. med. Fritz Fiedler, Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und spezielle Schmerztherapie, St. Elisabeth-Krankenhaus, Köln
- 27.11.2014 Erwerb der Facharztbezeichnung für Anästhesiologie
- 09/15- bis dato Fachärztin für Anästhesiologie, Univ.-Prof. Dr. med. Bernd W. Böttiger, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Uniklinik Köln
- 21.03.2017 Erwerb der DEGUM-Zertifikats für Anästhesiologie, Stufe I
- 09.05.2017 Erwerb des DEGUM Zertifikats für TTE und TEE, Stufe I
- 31.03.2017 Erwerb des DGAI-Zertifikats für transösophageale Echokardiographie in der Anästhesiologie und Intensivmedizin