

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. S. Frantz

**Evaluation eines national standardisierten Schulungsprogrammes  
für Patienten mit Nebenniereninsuffizienz**

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

vorgelegt von  
Annemarie Barbara Eff  
aus Schmalkalden

Würzburg, April 2020



**Referentin:** Prof. Dr. med. Stefanie Hahner

**Korreferent:** PD Dr. med. Stefanie Hölscher-Doht

**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 20.10.2020

**Die Promovendin ist Ärztin.**

Für meine Familie

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Die Nebennieren: anatomischer Aufbau und Physiologie</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Cortisol als körpereigenes Hormon</b> .....	<b>3</b>
1.2.1 Synthese und Ausschüttung .....	3
1.2.2 Wirkung .....	5
<b>1.3 Nebenniereninsuffizienz</b> .....	<b>6</b>
1.3.1 Einteilung und Ätiologie.....	6
1.3.2 Epidemiologie.....	9
1.3.3 Klinik und Diagnostik.....	9
1.3.4 Therapiemöglichkeiten und Prognose .....	11
<b>1.4 Die Nebennierenkrise - akute Komplikation der Nebenniereninsuffizienz</b> .....	<b>13</b>
1.4.1 Definition .....	13
1.4.2 Ursachen und Inzidenz .....	14
1.4.3 Klinische Manifestation .....	14
1.4.4 Therapie.....	15
1.4.5 Prävention .....	15
1.4.5.1 Schulungsprogramm für Patienten mit Nebenniereninsuffizienz.....	17
<b>1.5 Ziele der Arbeit</b> .....	<b>18</b>
<b>1.6 Fragestellungen</b> .....	<b>19</b>
<b>2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>21</b>
<b>2.1 Studiendesign</b> .....	<b>21</b>
2.1.1 Studientyp .....	21
2.1.2 Ablauf der Studie .....	21

<b>2.2 Teilnehmende Patienten.....</b>	<b>22</b>
2.2.1 Patientenrekrutierung .....	22
2.2.2 Einschlusskriterien .....	22
<b>2.3 Teilnehmende Studienzentren .....</b>	<b>23</b>
2.3.1 Würzburg.....	23
2.3.2 Oldenburg.....	23
2.3.3 Berlin/Charlottenburg.....	24
2.3.4 Berlin/Charité .....	24
2.3.5 Saarbrücken.....	24
2.3.6 Lübeck.....	24
2.3.7 Rostock .....	25
2.3.8 Frankfurt am Main .....	25
<b>2.4 Durchführung der Patientenschulungen am Beispiel Würzburg.....</b>	<b>25</b>
2.4.1 Gruppenzusammensetzung .....	25
2.4.2 Zeitlicher Ablauf einer Schulungsveranstaltung .....	26
2.4.3 Inhaltliche Aspekte einer Schulungsveranstaltung .....	26
2.4.4 Praktische Übung der Eigeninjektion von Hydrocortison .....	30
2.4.5 Ausstattung der Teilnehmenden nach Ende der Veranstaltung .....	30
<b>2.5 Evaluation des Schulungsprogramms mit Hilfe von Fragebögen .....</b>	<b>32</b>
2.5.1 Subjektive Einschätzungen zum Krankheitsverlauf vor Schulung .....	32
2.5.2 Subjektive Einschätzung zum Umgang mit der Erkrankung nach Schulung ...	35
2.5.3 Wissenskontrolle in allen Fragebögen .....	36
<b>2.6 Statistische Auswertung .....</b>	<b>41</b>
<b>2.7 Datenschutz .....</b>	<b>43</b>

<b>3 ERGEBNISSE</b> .....	<b>45</b>
<b>3.1 Zusammensetzung und Charakteristik der eingeschlossenen Patienten</b> .....	<b>45</b>
3.1.1 Anzahlen und Merkmale.....	45
3.1.2 Bisheriger Umgang mit der Erkrankung Nebenniereninsuffizienz .....	47
3.1.3 Subjektives Einschränkungsegefühl in Berufs- und Privatleben.....	53
3.1.4 Vorhandensein von Notfallausweis sowie Notfallset.....	56
3.1.5 Auftreten von Nebennierenkrisen im bisherigen Verlauf.....	58
<b>3.2 Entwicklung des Wissensstandes</b> .....	<b>61</b>
3.2.1 Gesamt- und Teilpunktzahlen .....	61
3.2.2 Unterschiede zwischen Männern und Frauen .....	64
3.2.3 Unterschiede zwischen Altersklassen .....	65
3.2.4 Unterschiede je nach Genese der Erkrankung .....	66
3.2.5 Unterschiede je nach Erkrankungsdauer.....	68
3.2.6 Unterschiede je nach Auftreten von Nebennierenkrisen in der Anamnese...	69
3.2.7 Korrelationen .....	70
3.2.8 Fragen mit den besten und schlechtesten Ergebnissen .....	72
<b>3.3 Entwicklung der subjektiven Einschätzungen zum Umgang mit der Erkrankung ....</b>	<b>75</b>
3.3.1 Informationsstatus bezüglich Nebenniereninsuffizienz und Anpassung der Substitutionstherapie.....	75
3.3.2 Subjektiver Einfluss der Schulung auf die Lebensqualität .....	81
3.3.3 Sicherheitsgefühl im Bereich Dosisanpassung und Eigeninjektion .....	81
3.3.4 Zutrauen der Eigeninjektion .....	87
3.3.5 Sicherheitsgefühl im Umgang mit einer Nebennierenkrise.....	89
<b>4 DISKUSSION</b> .....	<b>92</b>
<b>4.1 Krankheitsverlauf vor standardisierter Schulung und Relevanz dieser Arbeit.....</b>	<b>92</b>

4.2 Wissenszuwachs nach standardisierter Gruppenschulung.....	94
4.3 Einfluss der Schulung auf die Lebensqualität .....	98
4.4 Subjektive Einschätzungen zum Umgang mit der Erkrankung – Notwendigkeit zur wiederholten Schulung.....	98
4.5 Einschränkungen der Studie.....	102
4.5.1 Gefahren einer standardisierten, abrechenbaren Schulung .....	104
5 ZUSAMMENFASSUNG .....	105
6 LITERATURVERZEICHNIS .....	106
Lebenslauf	

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACTH	Adrenocorticotropin
ADH	Antidiuretisches Hormon
AGS	Adrenogenitales Syndrom
ANOVA	Varianzanalyse (engl.: <i>analysis of variance</i> )
ATP	Adenosintriophosphat
CMV	Zytomegalievirus
CRH	Corticoliberin (engl.: <i>corticotropin-releasing hormone</i> )
DGE	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
DHEA(S)	Dehydroepiandrosteron (-Sulfat)
FB	Fragebogen, Fragebögen
GEE	Generalisierte Schätzungsgleichungen (engl.: <i>generalized estimating equations</i> )
GI	gastrointestinal, Gastrointestinal-
GRE	Glucocorticoid-responsive Elemente
HC	Hydrocortison
HIV	engl. <i>human immunodeficiency virus</i>
HVL	Hypophysenvorderlappen
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
K <sup>+</sup>	Kalium
K	Kapsel
KOF	Körperoberfläche



KV	Kassenärztliche Vereinigung(en)
M	Mittelwert
M.	<i>Morbus</i>
m	männlich
max.	maximal, Maximum
min.	minimal, Minimum
MSH	Melanozytenstimulierendes Hormon
Na <sup>+</sup>	Natrium
NNI	Nebenniereninsuffizienz
NNK	Nebennierenkrise(n)
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
POMC	Proopiomelanocortin
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung
TBC	Tuberkulose
w	weiblich
ZF	<i>Zona fasciculata</i>
ZG	<i>Zona glomerulosa</i>
ZR	<i>Zona reticularis</i>

\*\*\*  $p \leq 0,001$

\*\*  $p \leq 0,01$

\*  $p \leq 0,05$

Allgemein bekannte Abkürzungen oder Abkürzungen von Maßeinheiten werden wie im deutschen Sprachraum üblich verwendet und sind hier nicht aufgeführt.

Der Übersichtlichkeit halber werden sowohl männliche als auch weibliche Personen, die an der Studie teilgenommen haben, im Folgenden als „Patienten“ oder „Teilnehmer“ bezeichnet und, wenn vom Gruppenkollektiv gesprochen wird, auf geschlechtsspezifische Worte wie „Teilnehmerin“ oder „Patientin“ verzichtet.

## 1 EINLEITUNG

### 1.1 Die Nebennieren: anatomischer Aufbau und Physiologie

Die Nebennieren (*Glandulae suprarenales*) sind paarig angelegte Drüsen, die jeweils retroperitoneal am Oberpol der Nieren lokalisiert sind und gemeinsam mit diesen innerhalb der fettgewebigen *Capsula adiposa perirenalis* liegen. Sie weisen einen Maximaldurchmesser von etwa 5 cm auf und projizieren sich auf die hintere Rumpfwand in Höhe der elften bis zwölften Rippe [1]. Unter einer dünnen bindegewebigen Organkapsel befindet sich die Nebennierenrinde (NNR, *Cortex*), die das innen liegende Nebennierenmark (NNM) umgibt. Während die NNR sich entwicklungsgeschichtlich von peritonealem Epithel (Zölomepithel) ableitet und damit mesodermalen Ursprungs ist, geht das Mark aus Sympathikoblasten der Neuralleiste hervor und kann als modifiziertes sympathisches Ganglion angesehen werden [1, 2].

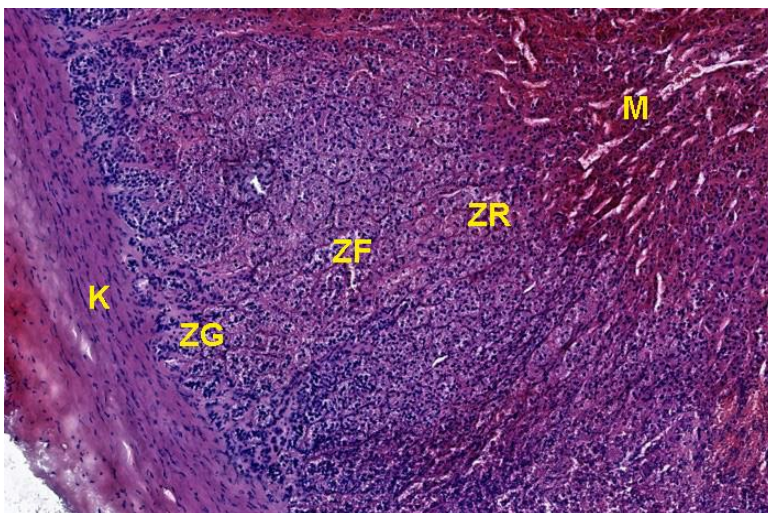


Abbildung 1: Histologischer Aufbau der gesunden Nebenniere in HE-Färbung mit Kapsel (K), Zona glomerulosa (ZG), Zona fasciculata (ZF), Zona reticularis (ZR) und Nebennierenmark (NNM). Mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. nat. Britta Heinze, Universitätsklinikum Würzburg.

Die Rinde wird morphologisch in drei Zonen unterteilt (Abbildung 1). In der außen liegenden Zona glomerulosa (ZG), die beim Erwachsenen etwa 15 % des Cortexvolumens einnimmt, sind relativ kleine Zellen in Nestern angeordnet. Hier werden vor allem

Mineralocorticoide wie Aldosteron sezerniert. Ohne scharfe Grenze liegt die Zona fasciculata (ZF) an, die mit 70 % den größten Anteil der NNR in Anspruch nimmt. Kennzeichnend sind strangförmig radiär angeordnete Zellen, die mit einem Durchmesser von ca. 20 µm größer als die Zellen der anderen Zonen und vergleichsweise reich an Lipidtröpfchen sind. In der ZF werden in erster Linie Glucocorticoide (Cortisol) gebildet.

## 1 EINLEITUNG

Die *Zona reticularis* (ZR) – diese entspricht ca. 7 % des Cortexvolumens – ist die letzte Schicht vor dem Mark und besteht aus netzartig verzweigten Zellsträngen. Hier erfolgt die Bildung von Androgenvorstufen wie Dehydroepiandrosteron (DHEA), sowie von geringeren Mengen an Glucocorticoiden [1, 3]. Im Mark der Nebenniere findet man in Strängen oder Ballen angeordnete Zellen, die von weiten Blutsinus umgeben sind. Die Zellen werden auch als „chromaffin“ bezeichnet und werden über cholinerge Synapsen durch erste Neurone des Sympathikus innerviert. Es wird nicht nur Noradrenalin gebildet, sondern dieses auch in Adrenalin umgewandelt. Dieser Schritt wird durch die Phenylethanolamin-N-Methyltransferase katalysiert, deren Expression durch Glucocorticoide gefördert wird [1, 4].

Die arterielle Blutversorgung der Nebenniere wird durch drei *Arteriae suprarenales* (*superior, media, inferior*) gespeist [5]. Aus ihnen stammende Sinusoide ziehen zunächst durch die NNR und setzen sich ins Mark fort, sodass die Versorgung der chromaffinen Zellen mit hohen Konzentrationen an Rindenhormonen (v.a. Cortisol) gewährleistet ist [3].

Die Bildung und Sekretion von Aldosteron wird in erster Linie durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) reguliert. Durch steigende Spiegel von Angiotensin II, sowie Hyperkaliämie und Hyponatriämie wird die Synthese von Aldosteron getriggert. Andere stimulierende Einflussfaktoren auf die Aldosteronbildung sind (Nor-) Adrenalin und Antidiuretisches Hormon (ADH) [3, 6]. Damit ist die Sekretion dieses Mineralocorticoids zum Großteil unabhängig von hypothalamo-hypophysären Regelkreisläufen. Aldosteron ist eines der wichtigsten Steuerhormone für den Elektrolythaushalt, sowie für die Volumenhomöostase und den Blutdruck eines Menschen. Die Wirkung wird durch intrazelluläre Mineralocorticoid-Rezeptoren vermittelt und zielt vor allem auf die Einsparung von Natrium ( $\text{Na}^+$ ) ab. Die wichtigsten „Stellschrauben“ sind dabei die distalen Tubuli und kortikalen Sammelrohre der Niere. Durch Neusynthese und Aktivierung von  $\text{Na}^+$ -Kanälen (ENaC) sowie der Natrium-Kalium ( $\text{K}^+$ ) -ATPase wird hier die  $\text{Na}^+$ -Rückresorption und die  $\text{K}^+$ -Sekretion gefördert. Da der Wasserhaushalt eng an den Elektrolythaushalt gekoppelt ist und durch Aldosteron zusätzlich die Wirkung von ADH in den Sammelrohren unterstützt wird, kommt es

## 1 EINLEITUNG

außerdem zur Wasserrückresorption. Diese Volumenvermehrung und die darüber hinaus vasokonstriktorische Wirkung von Aldosteron führt zur Blutdrucksteigerung [6, 7].

Die Bildung von DHEA und Androstendion wird durch Hypophyse und Hypothalamus kontrolliert und durch Corticoliberin (CRH) und Adrenocorticotropin (ACTH) gesteuert. Es handelt sich bei den Hormonen der *Zona reticularis* lediglich um Vorstufen, die eine schwache androgene Wirksamkeit haben. Sie werden in der Peripherie zu den entsprechenden Geschlechtshormonen modifiziert. Testosteron und Östradiol werden nur in sehr geringen Konzentration in der NNR gebildet [6].

Die Katecholaminbiosynthese und -sekretion im NNM ist (neben einer ausreichenden Konzentration von Cortisol) vor allem abhängig von einer generalisierten Sympathikusaktivierung [3, 4]. Die Katecholamine (biogene Amine) wirken über G-Protein-gekoppelte Adrenorezeptoren. Etwa 80 % der chromaffinen Zellen produzieren Adrenalin [1]. Den biogenen Aminen kommt eine Vielzahl von Aufgaben zu. Sie sind bedeutsam für die kurzfristige Bewältigung von Belastungen und stimulieren demnach Reaktionen, die der Energiebereitstellung dienen. Dazu gehören v. a. die Glykogenolyse und die Lipolyse. Hauptsächlich in Notfallsituationen wie Hypoglykämien oder Blutverlust wird das NNM aktiviert, um durch Exozytose von Adrenalin, das positiv ino-/dromo- und chronotrop sowie vasokonstriktorisch wirkt, Kreislaufreserven zu aktivieren [1, 3, 4].

Da Cortisol für Patienten mit einer Nebenniereninsuffizienz (NNI) die zentrale Rolle in der Therapie spielt, soll die Regulation der Cortisolbildung sowie dessen Wirkung im nächsten Kapitel ausführlich beleuchtet werden.

### 1.2 Cortisol als körpereigenes Hormon

#### 1.2.1 Synthese und Ausschüttung

Ausgangssubstanz für die Synthese aller Nebennierenrindenhormone und damit auch von Cortisol ist das Cholesterin. Da diese Verbindung biochemisch ein Sterangerüst enthält, werden die Hormone auch als Steroidhormone bezeichnet. Der erste Schritt bei der Glucocorticoidbildung ist die Umwandlung von Cholesterin in Pregnenolon durch das Schlüsselenzym 20,22-Desmolase. Über weitere Zwischenschritte (Hydroxylierungen und Oxidationen) entsteht in der Zona fasciculata schließlich Cortisol [4, 8].

## 1 EINLEITUNG

Als wichtigster Sekretionsreiz gilt das in der Adenohypophyse gebildete ACTH. Dieses fördert die Einschleusung von Cholesterin in die Mitochondrienmatrix, aktiviert die Expression der für die Cortisolbildung notwendigen Enzyme, beispielsweise der 20,22-Desmolase, sowie auch die Bildung des Cofaktors NADPH. Außerdem fördert es die Zellteilung von steroidproduzierenden Zellen und ist damit ein trophisches Hormon, v. a. für die *Zonae fasciculata* und *reticularis* [4, 6]. Die Ausschüttung von ACTH selbst wird durch das hypothalamische CRH und zum geringeren Anteil von ADH getriggert. Diese beiden Hormone stimulieren die Proopiomelanocortin-Zellen (POMC-Zellen) des Hypophysenvorderlappens (HVL). Neben ACTH entstehen hier außerdem die melanozytenstimulierenden Hormone  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -MSH [6], was v. a. bezüglich der Symptomatik von unterschiedlich entstandenen NNI eine Rolle spielt (siehe Kapitel 1.3.1 und 1.3.3).

CRH unterliegt einer zirkadianen Rhythmik, sodass die Cortisolspiegel im Blut physiologischerweise früh morgens hoch sind und im Tagesverlauf abflachen.

Körperlicher oder

psychischer Stress stellt ebenfalls einen stimulierenden Einflussfaktor auf die CRH-Sekretion dar. Daher kann in solchen Situationen die Cortisolausschüttung bis auf das Zehnfache gesteigert werden [4, 8].

Durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus nimmt Cortisol Einfluss auf die Ausschüttung von CRH und ACTH. Der Regelkreislauf ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt, die dem originalen Foliensatz der Gruppenschulung entstammt (Inhalt der Schulung siehe Kapitel 2.4.3).

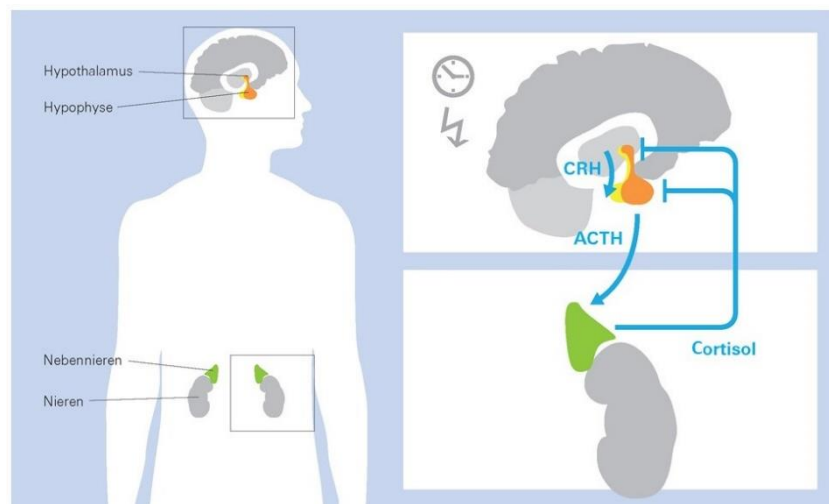


Abbildung 2: Regelkreislauf Hypothalamus - Hypophyse - Nebenniere. Mit freundlicher Genehmigung durch das Servicezentrum Medizininformatik (SMI, Designabteilung) der Universitätsklinik Würzburg.

## 1 EINLEITUNG

### 1.2.2 Wirkung

Man unterscheidet aktives Cortisol von inaktivem Cortison, wobei beide Formen ineinander umgewandelt werden können. Molekular gesehen wirken Glucocorticoide v. a. durch Aktivierung der Transkription [4]. Die lipophilen Glucocorticoide diffundieren dafür in die Zelle und binden an zytosolische Rezeptoren [9]. Der Typ-I-Rezeptor hat eine hohe Affinität zu Cortisol, kann aber auch Aldosteron binden, falls lediglich inaktiviertes Cortison vorliegt. Der Typ-II-Rezeptor ist spezifisch für Cortisol, weist jedoch eine geringere Affinität auf. Die durch den Typ-II-Rezeptor vermittelten Abläufe spielen besonders bei Stressreaktionen in Gegenwart hoher Cortisolkonzentrationen eine bedeutende Rolle [4]. Die Bindung von Cortisol an seinen Rezeptor hat die Abdissoziation eines inhibitorischen Proteinkomplexes zur Folge, der das Hitzeschockprotein Hsp90 enthält. Dies ermöglicht zum einen den Import des Hormon-Rezeptor-Komplexes in den Zellkern und die dortige, direkte Aktivierung der Transkription über regulatorische Gensequenzen (Glucocorticoid-responsive Elemente, GREs). Zum anderen kann der aktivierte Glucocorticoid-Rezeptor auch über den Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B in die Transkription eingreifen [9, 10].

Der Name „Glucocorticoid“ entstand aus dessen Einfluss auf den Zuckerstoffwechsel, dennoch sind die Wirkungen von Cortisol breit gefächert [8]. Grundsätzlich versetzt das Hormon den Körper in die Lage, mit Belastungssituationen umzugehen: Es steigert die hepatische Gluconeogenese, erhöht damit einerseits den Blutzuckerspiegel und fördert andererseits die Glykogensynthese zur Speicherung der Glucose. Außerdem wird die Aufnahme der Glucose in die Zellen vermindert. In der Muskulatur kommt es zur Proteinolyse, sodass Aminosäuren der Gluconeogenese zugeführt werden können. Klinisch wird dies allerdings erst bei pathologisch erhöhten Cortisol-Konzentrationen in Form von ausgeprägter Muskelschwäche bedeutend. Cortisol verstärkt zusätzlich die Lipolyse durch Katecholamine. Damit wirken Glucocorticoide synergistisch mit den biogenen Aminen [4, 6]. Während ein erhöhter Sympathikotonus und Katecholamine die Cortisolsynthese steigern, ist Cortisol auch notwendig für die Biosynthese von Adrenalin (siehe oben).

Neben diesen physiologischen Einflüssen auf verschiedene Stoffwechselbereiche hat

## 1 EINLEITUNG

Cortisol auch (patho-)physiologische Effekte auf einige Organsysteme. In Bezug auf das Immunsystem beispielsweise verhindert es eine überschießende Reaktion durch Hemmung der Interleukin- und Lymphozytensynthese. Vor allem mit therapeutisch hohen Dosen wird diese immunsuppressive Wirkung genutzt, um z. B. nach Organtransplantationen eine Abstoßungsreaktion zu verhindern. Außerdem verzögert es das Längenwachstum von Röhrenknochen und führt über einen katabolen Effekt zum Abbau von Knochensubstanz und zu Osteoporose. Glucocorticoide können die Blut-Hirn-Schranke passieren und steigern Lernbereitschaft und Aufmerksamkeit. Erst bei pathologisch erhöhten Konzentrationen können Missstimmung, Depressionen und Lernschwierigkeiten auftreten. Antientzündlich wirkt das Hormon über die Hemmung der Prostaglandinsynthese. Hinsichtlich des Herz-Kreislauf-Systems steigert Cortisol die Inotropie und den Blutdruck über eine verstärkte Wirkung von Adrenalin und Angiotensin II [4, 8].

Der Cortisol-Spiegel kann bei Stress um ein Vielfaches angehoben werden, um diesen für eine limitierte Dauer v. a. durch Stimulation der Gluconeogenese und Unterstützung des Sympathikus zu bewältigen. Erst langfristig erhöhte Cortisol-Level haben negative Effekte und können durch dauerhaft erhöhte Blutzucker-Spiegel z. B. die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II begünstigen [4].

Aktives Cortisol besitzt zusätzlich eine hohe Affinität zum Mineralocorticoid-Rezeptor [4, 11] und hat damit in höheren Konzentrationen auch eine mineralocorticoide Wirkung.

### 1.3 Nebenniereninsuffizienz

#### 1.3.1 Einteilung und Ätiologie

1855 beschrieb erstmals Thomas Addison (1793-1860) ein klinisches Syndrom, das durch körperliche Schwäche und Hyperpigmentation gekennzeichnet und auf die Zerstörung der NNR zurückzuführen war [12]. Heute wird der Begriff „*Morbus (M.) Addison*“ ausschließlich für die primäre NNI verwendet, bei der in der Regel die Funktion aller drei Schichten der Rinde ausgefallen ist [13]. In den Industrieländern führt in ca. 80-90 % der Fälle eine Autoimmunadrenalitis zur primären NNI, entweder als isoliertes Krankheitsbild oder im Rahmen einer Polyglandulären Endokrinopathie [14, 15].



## 1 EINLEITUNG

In den Entwicklungsländern ist die Tuberkulose (TBC)-Infektion der Nebenniere eine weitere häufige Ursache für die primäre NNI [16]. Andere Ursachen für eine chronische primäre NNI sind Infektionen mit dem „*human immunodeficiency virus*“ (HIV) oder Zytomegalievirus (CMV), Infiltrationen bei malignen Grunderkrankungen, Sarkoidose, Amyloidose oder Hämochromatose, seltene kongenitale Erkrankungen oder Medikamente wie Adrenolytika (Mitotane) und Steroidbiosynthese-Inhibitoren (Etomidat, Ketoconazol). Zur akuten primären NNI führt v. a. die Adrenalektomie. Seltener Ursachen für eine rasche Entwicklung von Symptomen sind Hämorrhagien, beispielweise beim Waterhouse-Friderichsen-Syndrom, oder Thrombosen, die im Rahmen eines systemischen Lupus erythematodes oder Antiphospholipidsyndroms auftreten. Auch das Adrenogenitale Syndrom (AGS), bei dem klassischerweise durch einen 21-Hydroxylase-Mangel die Cortisolproduktion drastisch gehemmt wird, manifestiert sich akut – meist schon im Säuglingsalter [13, 17]. Durch den kompletten Funktionsausfall der NNR bei primärer Unterfunktion entstehen entsprechend Defizite an Aldosteron, Cortisol und DHEA. Gegenregulatorisch werden sowohl ACTH als auch Renin vermehrt ausgeschüttet, sodass laborchemisch erhöhte Konzentrationen im Blut nachgewiesen werden können [15]. Neben den Hormonen der Rinde sind auch die Adrenalin-Spiegel erniedrigt, da Cortisol, wie in Kapitel 1.1 beschrieben, ein wichtiges Coenzym für die Adrenalin-Synthese darstellt [18].

Bei der sekundären NNI betrifft die Funktionsstörung in erster Linie nicht die Zellen der NNR selbst, sondern die Hypophyse als zentrales Steuerungsorgan. Durch die verminderte Ausschüttung von ACTH wird die *Zona fasciculata* nicht genügend zur Cortisol-Synthese angeregt. Die ACTH-Sekretion kann hierbei isoliert beeinträchtigt sein, jedoch können gleichzeitig auch andere Hormone der Hypophyse betroffen sein (partielle oder komplette Hypophyseninsuffizienz), sodass stets auf zusätzliche Hinweise auf eine zu behandelnde Fehlfunktion anderer Hormonachsen geachtet werden muss. Die Ursachen für eine sekundäre NNI sind ähnlich vielfältig wie die der primären. Die Funktion der Hypophyse kann beispielsweise durch raumfordernde Prozesse gestört sein. Dazu gehören einerseits Tumoren wie Kraniopharyngeome, Ependymome, Meningeome oder Zysten. Auch deren chirurgische Entfernung kann zu Irritationen und Funktionsausfällen

## 1 EINLEITUNG

der Hirnanhangsdrüse führen. Andere Ursachen wie Infektionen, Infiltrationen und Destruktion durch Radiatio oder hypophysäre Infarkte wie beim Sheehan-Syndrom sind ebenfalls möglich. Genetische Ursachen stellen z. B. Mutationen im POMC-Gen dar [12, 19]. Da die Aldosteron-Sekretion hauptsächlich über das RAAS reguliert wird und die Zellen der *Zona glomerulosa* unbeeinträchtigt funktionieren, fehlt bei sekundärer NNI der Mangel an Mineralocorticoiden [13].

Unter tertiärer NNI versteht man die Dysfunktion des Hypothalamus und damit der verminderten CRH-Sekretion. Diese kann wie die sekundäre NNI durch infiltrative Prozesse wie z.B. einen Tumor oder auch durch eine Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden (iatrogene NNI) ausgelöst werden. Durch eine Pharmakotherapie mit hochdosierten Glucocorticoiden werden die körpereigenen Stimulatoren einer Cortisol-Neusynthese auf ein Minimum supprimiert, sodass nach Beendigung dieser Therapie eine reversible NNI vorliegen kann. Beim Cushing-Syndrom, einem endogenen Hypercortisolismus, wird die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse auf ähnliche Weise unterdrückt [19]. Außerdem kann aus einem M. Cushing postoperativ, beispielsweise nach Tumorentfernung im Bereich der Hypophyse, eine sekundäre NNI hervorgehen. Ein Überblick über die wichtigsten Ursachen für primäre, sekundäre und tertiäre NNI ist in Tabelle 1 zu finden.

Tabelle 1: Beispiele für wichtige Ursachen von primärer, sekundärer und tertiärer NNI [12, 13, 17, 19].

primäre NNI	sekundäre NNI	tertiäre NNI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• autoimmune Adrenatitis isolierter M. Addison, Polyglanduläres Autoimmunsyndrom Typ 1/2</li> <li>• infektiöse Adrenatitis TBC, CMV, HIV</li> <li>• Infiltrationen Metastasen, Lymphome, Hämochromatose</li> <li>• kongenital AGS, Adrenoleukodystrophie</li> <li>• Medikamente Mitotane, Etomidat</li> <li>• operative Entfernung uni-/bilaterale Adrenalektomie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raumforderungen und Traumata Kraniopharyngeom, Meningeom, Zysten (und deren op. Entfernung)</li> <li>• Infektionen TBC, Meningitis</li> <li>• Infiltrationen Hämochromatose, Sarkoidose</li> <li>• Infarkte Sheehan-Syndrom</li> <li>• kongenital</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Langzeittherapie mit hochdosierten Glucocorticoiden</li> <li>• Raumforderungen Kraniopharyngeome, Metastasen</li> <li>• Infektionen TBC, Meningitis</li> <li>• Infiltrationen Hämochromatose, Sarkoidose</li> <li>• andere Medikamente Chlorpromazin, Mifepriston, Imipramin</li> </ul>

### 1.3.2 Epidemiologie

Die NNI ist mit einer Prävalenz von 240-420/Mio. Erwachsenen eine seltene Erkrankung [15]. Die Prävalenz der primären NNI hat dennoch eine ansteigende Tendenz. In der Zeit zwischen 1968 und 2002 stieg diese von 39/Mio. auf 140/Mio. innerhalb der europäischen Bevölkerung [20-22]. In einer deutschen Analyse von Patientendaten der Techniker Krankenkasse wurde in der Zeit von 2008 bis 2012 für die primäre NNI eine steigende Prävalenz von 82/Mio. auf 87/Mio. verzeichnet [23]. Bei Frauen war die Prävalenz dabei höher als bei Männern. Dies passt zur allgemeinen Beobachtung, dass autoimmune Erkrankungen in der Regel häufiger bei weiblichen als bei männlichen Patienten zu finden sind. Außerdem scheinen eher jüngere Patienten betroffen zu sein [24]. Die sekundäre Form der NNI tritt mit einer Prävalenz von 150-400/Mio. auf und ist damit häufiger als die primäre [24, 25]. Hier gibt es aufgrund der breitgefächerten Ätiologie keine herausragenden Unterschiede in der Geschlechts- oder Altersverteilung [24].

### 1.3.3 Klinik und Diagnostik

Die klinischen Symptome der NNI entstehen durch den Mangel der jeweils betroffenen Hormone. Sie entwickeln sich in der Regel schleichend und sind unspezifisch, was die Diagnosefindung häufig schwierig macht. 20 % der Menschen litten schon mehr als fünf Jahre an NNI-assoziierten Beschwerden, bevor die richtige Diagnose gestellt wurde [26]. Einen Überblick über die Symptome gibt Tabelle 2.

Viele der Symptome sind sowohl bei primärer als auch bei sekundärer NNI zu finden. Dazu gehören v. a. die Beschwerden, die durch den Mangel an Glucocorticoiden entstehen und meistens führend sind: Körperliche Schwäche, Antriebslosigkeit, Leistungsabfall und Konzentrationsprobleme werden hierbei häufig beklagt. Außerdem gehören Gewichtsverlust, Dehydratation und gastrointestinale (GI) Symptome zu den Zeichen eines Glucocorticoid-Defizits [12, 15, 27]. Spezifisch für die primäre NNI ist die Hyperpigmentierung von Haut (Handlinien, Mamillen, mechanisch beanspruchte Bereiche wie Finger, Ellenbogen, Narben) und Schleimhäuten [17, 27]. Diese entsteht durch die gegenregulatorisch erhöhte Sekretion von ACTH, welches zusammen mit MSH aus POMC gebildet wird.

## 1 EINLEITUNG

Tabelle 2: Überblick über klinische Symptome der NNI je nach Hormonmangel [13, 27].

Mangel an:	Symptome
<b>Aldosteron</b>	Hypotonie, Tachykardie Hyponatriämie, Hyperkaliämie Salzhunger
<b>Cortisol</b>	Müdigkeit, Fatigue, Abgeschlagenheit Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit Übelkeit/Erbrechen, Bauchschmerzen Muskel-/Gelenkschmerzen Hypoglykämie, Hyperkalzämie Hyperpigmentierung (nur bei primärer NNI)
<b>DHEA</b>	Verlust der sekundären Behaarung Abnahme der Libido Depression Hauttrockenheit

Demgegenüber ist blasse Haut eher ein Hinweis auf eine sekundäre NNI, da hier POMC vermindert produziert wird. Salzhunger, hervorgerufen durch einen Aldosteronmangel, ist ein weiteres spezifisches Zeichen für eine primäre Genese der NNI, da das Hormon bei sekundären Ursachen unbeeinträchtigt produziert wird (siehe Kapitel 1.1). Der Mangel an DHEA betrifft Patienten mit primärer und sekundärer Genese. Vor allem Frauen bemerken die entsprechenden Symptome (Tabelle 2), da bei Männern die Androgenproduktion hauptsächlich durch die Leydig-Zellen des Hodens erfolgt [3, 12]. Der Verlust von Achsel- und Schambehaarung kann auch im Rahmen einer Hypophyseninsuffizienz, unabhängig vom Vorliegen einer corticotropen Unterfunktion, auftreten. Hinweise für diese Erkrankung können unter anderem Kopfschmerzen, Sehstörungen oder ein Diabetes insipidus sein [27]. Eine Hyponatriämie kann ebenfalls aufgrund von primärer und sekundärer NNI entstehen, wenngleich die Pathogenese verschieden ist. Während sie bei primärer NNI in erster Linie aus einem Salzverlust durch das Defizit an Mineralocorticoiden resultiert und mit einer Hyperkaliämie einhergeht, wird bei der sekundären NNI vermehrt ADH ausgeschüttet und damit Wasser zurückgehalten [13, 27].

Bei klinischem Verdacht erfolgt die Diagnosesicherung laborchemisch. Dabei sollte eine

## 1 EINLEITUNG

weiterführende Diagnostik jedoch niemals zu einer Verzögerung der Therapieeinleitung führen und ggf. zurückgestellt werden. Obwohl die basalen Werte (Cortisol und ACTH) einen Hinweis auf das Vorliegen einer NNI liefern können und zur Differentialdiagnostik (primäre *versus* sekundäre NNI) herangezogen werden, ist deren Bestimmung aufgrund der starken tageszeitabhängigen Schwankungen zur Diagnosesicherung nicht zuverlässig. Daher wird als Goldstandard der ACTH-Kurztest durchgeführt. Hier wird der basale Cortisol-Spiegel sowie Cortisol 30 oder 60 Minuten nach intravenöser Applikation von 250 µg ACTH im Blut bestimmt. Steigt Cortisol nach ACTH-Gabe auf mindestens 500-550 nmol/l (18 µg/dl) an, kann von einer physiologischen Nebennierenfunktion ausgegangen werden [28, 29]. Dieser Test fällt nicht nur bei primärer, sondern auch bei sekundärer NNI pathologisch aus, da durch längerfristig fehlende ACTH-Stimulation die Zellen der NNR atrophieren [30]. Zusätzlich sollte deshalb der basale ACTH-Spiegel bestimmt werden, um zwischen primärer und sekundärer Genese zu unterscheiden. Bei primärer NNI sind in der Regel ACTH-Werte nachzuweisen, die mehr als das doppelte der Norm betragen. Bei sekundärer und tertiärer NNI sind die ACTH-Werte dagegen vermindert oder niedrig normal [17, 28, 31]. Bei primärer NNI besteht außerdem ein erniedrigter Serum-Aldosteron-Spiegel, während Renin gegenregulatorisch erhöht ist [31]. Andere laborchemische Auffälligkeiten wie Hyperkalzämie, Eosinophilie oder Lymphozytose sind möglich [17]. Autoantikörper gegen die NNR oder die 21-Hydroxylase lassen sich in 90% der Patienten mit M. Addison nachweisen [32, 33].

Entsprechend der Ursache der NNI schließt sich eine erweiterte Diagnostik an (z. B. Suche nach autoimmunen Komorbiditäten bei M. Addison oder kraniale Bildgebung bei sekundärer Genese zum Ausschluss einer Raumforderung) [34].

### 1.3.4 Therapiemöglichkeiten und Prognose

Die Unterfunktion der Nebenniere wird in erster Linie durch Substitution der fehlenden Hormone behandelt. Die Glucocorticoide nehmen hier eine herausragende Rolle ein. Meistens wird Hydrocortison (HC) als Präparat verwendet, das in seiner biochemischen Beschaffenheit dem körpereigenen Cortisol identisch ist [13, 17]. Gesunde Menschen produzieren Cortisolmengen von etwa 5-10 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) [35]. Dies entspricht einer Substitutionsdosis von meist 10-25 mg täglich für Patienten mit einer

## 1 EINLEITUNG

NNI, die in 2-3 Einzeldosen aufgeteilt werden sollte, da HC eine Halbwertszeit von 6-8 Stunden hat [13, 36]. Um die zirkadiane Rhythmik der physiologischen Cortisol-Ausschüttung bestmöglich nachzuahmen, werden 50-60% der Tagesdosis morgens verabreicht. Der Rest wird mittags eingenommen oder auf weitere zwei Einzeldosen verteilt [37]. Die oben genannte Tagesdosis dient lediglich als Richtwert und muss individuell angepasst werden (gewichtsadaptiert 0,2-0,25 mg/kg Körpergewicht [37]). Neben der Konstitution beeinflussen die Empfindlichkeit des Glucocorticoid-Rezeptors, die Aktivität der Cortisol-abbauenden Enzyme sowie die Komedikation den persönlichen Bedarf eines Patienten [13].

Neuere Therapieansätze haben zum Ziel, den zirkadianen Rhythmus der Cortisol-Sekretion besser abzubilden. Seit 2012 ist in Deutschland das Präparat Plenadren® verfügbar, das HC in Retard-Form enthält und deshalb nur einmal täglich eingenommen werden muss [17, 38, 39]. Die bisherige Studienlage deutet auf ein verbessertes metabolisches Profil sowie auf eine gute Verträglichkeit hin [40, 41].

Da Cortisol in belastenden Situationen vermehrt benötigt wird, ist es wichtig, die Dosis dann entsprechend anzupassen. Richtlinien dafür werden in Kapitel 2.4.3 ausführlich erläutert.

Die Überwachung der Therapie mit HC stellt häufig eine Herausforderung dar, da keine laborchemische Methode verfügbar ist, die eine Über- oder Untersubstitution zuverlässig messen könnte. Deshalb erfolgt die Beurteilung der Therapiegröße anhand von klinischen Gesichtspunkten. Es muss auf Zeichen eines Hypercortisolismus (Gewichtszunahme mit stammbetonter Adipositas, Schlafstörungen, nuchales Fettpolster, dünne Haut mit Einblutungen) sowie auf solche eines Hypocortisolismus (siehe Symptome der NNI, beschrieben in Kapitel 1.3.3) geachtet werden [42].

Bei primärer NNI wird der Mangel an Aldosteron durch Fludrocortison ausgeglichen. Dieses Medikament wird einmal täglich (morgens) mit einer Dosis von 0,05-0,1 mg verabreicht. Hierbei werden normwertige Na<sup>+</sup>- und K<sup>+</sup>-Konzentrationen im Serum bei hochnormaler Plasma-Renin-Konzentration, sowie normotensive Blutdruck-Werte angestrebt. Der Bedarf an Fludrocortison ist in der Regel konstant und muss nur in besonderen Situationen (erheblicher Wasser- und Salzverlust bei heißen Temperaturen

## 1 EINLEITUNG

oder erhöhter Bedarf in der Schwangerschaft) angepasst werden. Hypotonie und Salz hunger sprechen für eine Untersubstitution, während periphere Ödeme auf eine Übersubstitution hinweisen können [13, 17].

Eine DHEA-Substitution gehört derzeit nicht zur Standardmedikation eines NNI-Patienten [17]. Allerdings kann eine *off-label*-Therapie bei Vorliegen einer Androgenmangel-assoziierten Symptomatik (siehe Tabelle 2) unter adäquater Behandlung mit Glucocorticoiden und Mineralocorticoiden eingeleitet werden [43]. Die Therapie beinhaltet die Einnahme von 25mg DHEA einmal täglich. Da Effekte oft erst nach einiger Zeit bemerkbar sind, wird eine Reevaluation nach ca. sechs Monaten empfohlen [28]. Die Therapieüberwachung erfolgt zum einen klinisch (Hinweis auf übermäßige Androgenwirkung wie Hirsutismus, Akne, Alopezie), zum anderen durch die laborchemische Untersuchung von DHEAS, Androstendion und dem freien Androgenindex [17]. Falls die therapieveranlassenden Symptome unter der DHEA-Substitution unverändert bestehen, sollte die Medikation wieder abgesetzt werden [28]. Eine kausale Therapie der NNI ist nur in seltenen Fällen möglich (beispielsweise durch antibakterielle Therapie bei infektiöser Adrenalitis), sodass die Substitution der fehlenden Hormone derzeit den wichtigsten Stellenwert einnimmt. Trotz der oben beschriebenen, etablierten Standardsubstitution leiden viele Patienten mit NNI unter einer Verminderung der Leistungsfähigkeit sowie Lebensqualität [44-47]. Außerdem konnte eine erhöhte Mortalität nachgewiesen werden, wobei als Todesursache v. a. kardiovaskuläre Ereignisse und Infektionen dokumentiert wurden [48, 49]. Es wird davon ausgegangen, dass die erhöhte Mortalität hauptsächlich in Assoziation mit dem Auftreten von Nebennierenkrisen (NNK) zu sehen ist. Die NNK ist eine akute Komplikation der NNI, die im nächsten Abschnitt genauer beleuchtet werden soll.

### **1.4 Die Nebennierenkrise - akute Komplikation der Nebenniereninsuffizienz**

#### **1.4.1 Definition**

Eine NNK entwickelt sich aus einem bestehenden Missverhältnis zwischen Cortisol-Angebot und -Bedarf. Sie ist definiert durch eine akute, starke Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit mindestens zwei der folgenden Symptome: Fieber, arterielle

## 1 EINLEITUNG

Hypotonie (systolisch <100 mmHg), Übelkeit/Erbrechen, starke Müdigkeit bis hin zu Somnolenz, Elektrolytentgleisungen, Hypoglykämie; und durch die daraus folgende Notwendigkeit der parenteralen, hochdosierten HC-Gabe [50, 51].

### 1.4.2 Ursachen und Inzidenz

NNK können sowohl als Erstmanifestation der Erkrankung als auch im Verlauf v. a. in unzureichend kompensierten Stresssituationen auftreten. In Studien zur Epidemiologie der NNK wurden Inzidenzen von 3-17 NNK/100 Patientenjahre bei Menschen unter etablierter Substitutionstherapie dokumentiert [23, 51-56]. Außerdem sind auftretende NNK mit einer erhöhten Letalität assoziiert [50, 51]. In einer prospektiven 2-Jahres-Beobachtungsstudie wurde eine Letalität von 0,5/100 Patientenjahre nachgewiesen, wonach etwa einer von 200 Patienten in den folgenden 12 Monaten an einer NNK versterben würde [51]. Dies ergäbe nach weiteren Berechnungen eine Anzahl an NNK-assoziierten Todesfällen im vier- bis fünfstelligen Bereich innerhalb der nächsten Dekade in der EU [50].

Jede Art von physischer oder psychischer Belastung, ggf. auch positiver Art, kann Auslöser für eine derartige lebensgefährliche Komplikation der NNI sein. Am häufigsten konnten jedoch GI- und andere fieberhafte Infekte als Trigger identifiziert werden. Andere Ursachen stellen beispielsweise Schmerzen, Operationen oder emotionaler Stress dar [51, 57]. Eine NNK in der Anamnese gilt als Risikofaktor für das Auftreten einer weiteren NNK [58]. Daneben konnten in retrospektiven Analysen auch Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Asthma bronchiale, primäre Ovarialinsuffizienz und Diabetes insipidus als Prädispositionsfaktoren erkannt werden [13, 52].

### 1.4.3 Klinische Manifestation

Vor Diagnosestellung der NNI entwickelt sich meist schleichend (über Wochen, Monate, manchmal Jahre) eine Abnahme des Allgemeinzustandes mit Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit. Bei ausbleibender Diagnosestellung kann die NNK dann, genau wie bei Patienten mit bekannter NNI und unzureichender HC-Dosisanpassung, durch akute Belastungen wie Infekte oder Operationen getriggert werden und sich innerhalb weniger Stunden auf deren lebensgefährliches Vollbild



## 1 EINLEITUNG

ausdehnen [50]. Typischerweise präsentieren sich die Patienten dann mit schwerer arterieller Hypotonie und Hypovolämie bis hin zum Schock, der kaum auf die Applikation von Katecholaminen anspricht [59]. Im Vordergrund stehen außerdem Schmerzen in Abdomen, Flanken, Rücken und Thorax sowie Übelkeit, Erbrechen und Fieber [13, 50, 60, 61]. Diese Symptome können leicht im Sinne von gastroenterologischen oder – vor allem vor Erstdiagnose einer NNI – psychiatrischen Diagnosen missinterpretiert werden [50, 62, 63]. Die Hyponatriämie kann zu zentral-nervösen Komplikationen führen, während die Hyperkaliämie in kardialen Reizleitungsstörungen resultieren kann [59]. Auch ohne die genannten Elektrolytstörungen können Arrhythmien wie beispielsweise QT-Zeit-Verlängerungen auftreten [64, 65].

### 1.4.4 Therapie

Die Behandlung einer akuten NNK besteht in erster Linie in der parenteralen Gabe von HC sowie der Rehydratation durch ausreichende Volumensubstitution (teilweise bis zu drei Liter isotonische Kochsalzlösung pro Stunde nötig [13]). Dabei wird empfohlen, zunächst 100 mg HC als Bolus (50 mg/m<sup>2</sup> KOF bei Kindern) intravenös zu verabreichen, und anschließend 200 mg HC (50-100 mg/m<sup>2</sup> KOF bei Kindern) kontinuierlich innerhalb von 24 Stunden mittels Perfusor oder sechsständlicher Injektionen zuzuführen [28]. Nach klinischer Stabilisierung des Patienten kann die Dosis innerhalb von 24-72 Stunden reduziert, ggf. auch auf eine orale Medikation umgestellt werden. Auf eine zusätzliche Gabe von Fludrocortison kann akut bei HC-Tagesdosen von mehr als 50 mg verzichtet werden, da hier die mineralocorticoide Wirkung des HC ausreichend ist [15, 17]. Eine kausale Therapie der NNK muss bei entsprechend zugrundeliegender Ursache eingeleitet werden [15].

### 1.4.5 Prävention

Da die NNK eine lebensgefährliche Komplikation der NNI darstellt, ist es enorm wichtig, Maßnahmen zu ergreifen, um deren Auftreten bzw. vollständige Ausprägung zu verhindern [50, 51]. Dazu gehören mehrere Schritte:

Zunächst sollten Patienten selbstständig ihre orale HC-Tagesdosis abhängig von physischem und psychischen Stress individuell variieren und anpassen [59]. Nur so

## 1 EINLEITUNG

besteht die Chance, die physiologische Mehrsekretion von Cortisol in belastenden Situationen annähernd nachzuahmen (Erläuterung der Anpassung in Kapitel 2.4.3). Bei Unsicherheit und v. a. bei bevorstehenden operativen Eingriffen muss Rücksprache mit dem behandelnden Arzt gehalten werden, sodass ggf. die intravenöse Applikation von HC während der Operation veranlasst werden kann [30, 45, 66, 67]. Ein abruptes Absetzen der Substitutionstherapie oder einer vorübergehenden Pharmakotherapie mit einem Cortison-Präparat sollte unbedingt vermieden werden [68], da dies zu einer lebensbedrohlichen NNK führen kann [69].

Alle Patienten sollten zu jeder Zeit einen Notfallausweis bei sich tragen, der medizinischem Personal zur Identifikation und Information vorgezeigt werden kann [53, 70]. Auch Armbänder oder Ketten, die v. a. im Falle einer nicht mehr möglichen Kommunikation mit dem Patienten auf das Vorliegen der NNI hinweisen, werden angeraten [71].

Außerdem sollten Patienten mit einem Notfall-Kit, bestehend aus Cortison-Suppositorien und Utensilien zur Ausführung einer (Eigen-)Injektion von HC, ausgestattet sein und dieses möglichst auch immer griffbereit haben [66, 72]. Wenn beispielsweise im Rahmen eines GI-Infektes mit Durchfall und Erbrechen die Resorption des Wirkstoffes über die Darmschleimhaut nicht mehr ausreichend ist, muss HC schnellstmöglich parenteral gegeben werden – entweder durch den Patienten selbst, durch Angehörige, oder durch medizinisches Personal [50]. Die Injektion kann intramuskulär in die laterale Oberschenkelmuskulatur (*Musculus quadriceps femoris*) oder auch *off-label* subkutan erfolgen, da diese Methode von Patienten häufig bevorzugt wird und einen ähnlich raschen Anstieg der Cortisol-Spiegel im Blut gewährleistet [73, 74]. Falls Übelkeit und Erbrechen isoliert ohne Durchfall auftreten, kann (v. a. auch bei Kindern) Cortisol rektal als Suppositorium appliziert werden [75-77]. Dennoch sollte die Eigeninjektion gegenüber der Verwendung von Suppositorien in jedem Fall bevorzugt werden. Eine vaginale Applikation von Prednisolon ist insuffizient und wird nicht empfohlen [78].

Da die NNI eine seltene Erkrankung ist und häufig auch Mediziner ungenügend über die Prävention und Therapie von NNK informiert sind, kann es zu potenziell lebensbedrohlichen Verzögerungen der parenteralen Verabreichung von HC kommen.

## 1 EINLEITUNG

Deshalb wird wohl in Zukunft auch die strukturierte Schulung von ärztlichem Personal eine Rolle spielen, um deren Reaktion auf Nebennieren-Notfälle zu verbessern [79, 80].

### 1.4.5.1 Schulungsprogramm für Patienten mit Nebenniereninsuffizienz

Die vielleicht wichtigste Komponente der NNK-Prävention ist die ausführliche Schulung der betroffenen Patienten. In einigen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass bei einem großen Teil der Patienten die Kenntnisse *in puncto* Selbstmanagement und HC-Dosisanpassung in Stresssituationen begrenzt sind [81, 82]. Auch subjektiv scheinen Patienten sich unzureichend informiert zu fühlen [83, 84]. In einer britischen Studie mit 81 Patienten aus verschiedenen europäischen Ländern wurde u. a. beschrieben, dass fast zwei Drittel der Teilnehmer unzufrieden mit dem eigenen Informationsstatus zum Thema Nebenwirkungen von Cortisol bei Übersubstitution waren, und dass diese Unzufriedenheit mit der Häufigkeit von *Non-Compliance* in der Therapie korrelierte [84]. Ein umfassendes Wissen der Patienten über die Erkrankung, deren Behandlungsmöglichkeiten inklusive eigenständiger HC-Dosisadaptation und Notfallmanagement ist unverzichtbar in NNK-Präventionsstrategien. Während für andere chronische Erkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus die strukturelle Patientenschulung bereits fester Bestandteil des Procederes ist [85, 86], steht dies bei der NNI noch ganz am Anfang. 2013 konnten Repping-Wuts et al. belegen, dass eine Gruppenschulung positive Effekte sowohl auf das Wissen der Patienten bzgl. Dosisanpassung und Notfallmanagement als auch auf den Besitz von Notfallausweis und -set hat [87]. Seit 2014 werden auch in Deutschland standardisierte Gruppenschulungen für Patienten und deren Angehörige durchgeführt. Das Curriculum der Schulungsveranstaltungen wurde in Zusammenarbeit von neun initiiierenden Zentren (Kliniken und Praxen) ausgearbeitet (Kapitel 2.3), wobei auf die interaktive Vermittlung von grundlegendem Wissen sowie alltagsrelevanten Ratschlägen für den Umgang mit der NNI Wert gelegt wurde (Kapitel 2.4.3). Um die standardisierte Schulung in einer Praxis oder Klinik anzubieten, müssen Teams aus Ärzten und Endokrinologie-Assistenten bzw. Pflegekräften obligatorisch an einer Zertifizierungsveranstaltung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) teilnehmen, in der sie hinsichtlich der Inhalte, Hintergründe und Durchführung eines solchen Trainings instruiert werden. Bis Februar

## 1 EINLEITUNG

2018 wurden insgesamt 77 Zentren im Rahmen einer Zertifizierungsveranstaltung unterwiesen (Abbildung 3) und sind damit befugt, die Schulung nach dem multizentrisch entworfenen, einheitlichen Konzept durchzuführen und die entsprechenden Materialien (v. a. die digitale Präsentation) zu verwenden. Die Effektivität dieses neuartigen Schulungsprogrammes soll in der vorliegenden Arbeit analysiert werden.

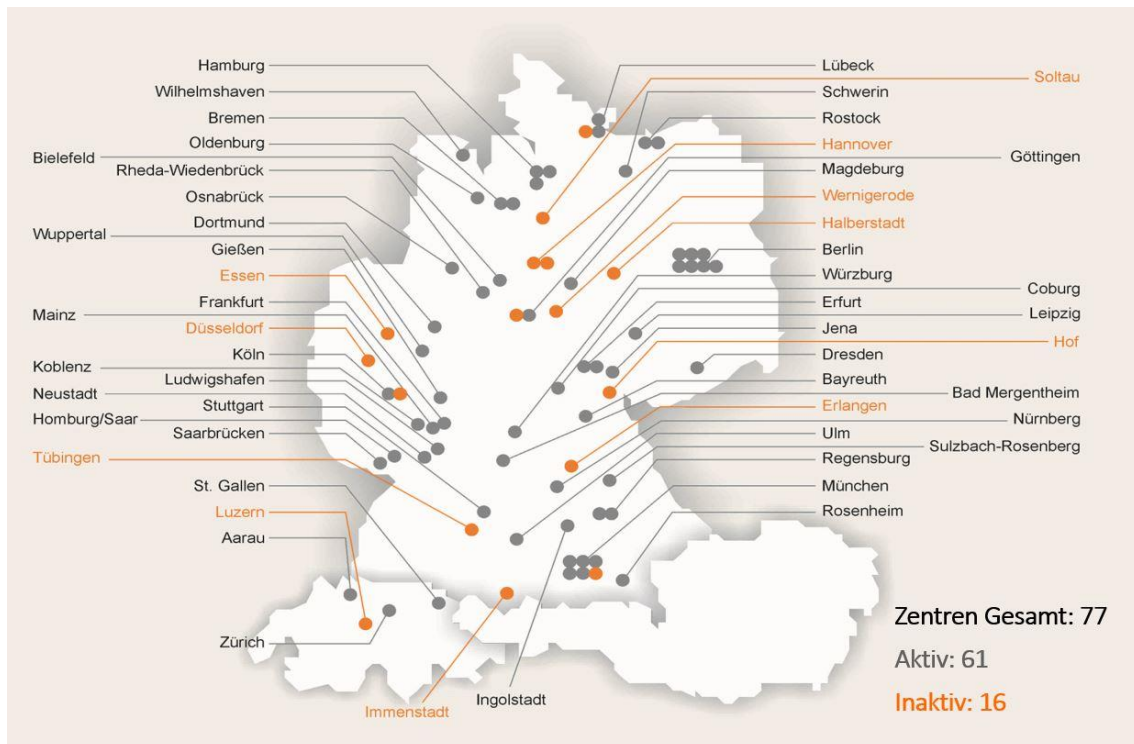


Abbildung 3: Zertifizierte Schulungszentren bis Februar 2018, mit freundlicher Genehmigung von Smadar Pahl, Endokrinologie-Assistentin im Schulungszentrum Oldenburg.

### 1.5 Ziele der Arbeit

Übergeordnetes Ziel war die Evaluation eines national standardisierten, durch die DGE zertifizierten Schulungsprogrammes für Patienten mit NNI sämtlicher Genese sowie deren Angehörige. Langfristig wird die Anerkennung der Schulung durch die Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) mit Etablierung einer Ziffer angestrebt, sodass sie profitabel ist und damit häufiger und flächendeckender durchgeführt wird. Mit der Einführung von standardisierten Gruppenschulungen soll in Deutschland ein wichtiger Teil zur Weiterentwicklung von NNK-Präventionsstrategien beigetragen werden.

### 1.6 Fragestellungen

Primärer Studienendpunkt ist der Lernerfolg der Patienten hinsichtlich Grundlagen zum Thema NNI sowie HC-Dosisanpassung und Notfallmanagement. Weiterhin sollten als primäre Endpunkte das subjektive Sicherheitsgefühl und der subjektive Informationsstatus sowie das Zutrauen einer Eigeninjektion von HC (vor *versus* nach Teilnahme an einer standardisierten Schulung) untersucht bzw. verglichen werden. Zu den sekundären Studienendpunkten gehören die Evaluation der Ausstattung mit Notfallutensilien (Notfallausweis, Notfallset) vor Schulung sowie des bisherigen Krankheitsverlaufes (subjektives Einschränkungsgedühl durch die NNI und Erfassung von NNK) und die Untersuchung des subjektiven Einflusses der Schulung auf die Lebensqualität. Darüber hinaus werden Unterschiede zwischen Subgruppen (Geschlecht, Alter, Genese der NNI, Krankheitsdauer, NNK in der Anamnese) analysiert.

Daraus ergeben sich die folgenden konkreten Fragestellungen:

- (1) Wie hoch ist der Wissensstand der Patienten zum Thema NNI, HC-Dosisanpassung und Notfallmanagement vor und nach Schulung sowie im Verlauf?
- (2) Wie hoch ist der Anteil an Patienten, die bereits vor Teilnahme an der standardisierten Schulung mit Notfallausweis und -set ausgestattet waren?
- (3) Ist im Vorfeld bereits eine Schulung erfolgt? Wie gut kamen Patienten vor Schulung mit der eigenen Erkrankung zurecht und wie häufig nutzten sie die Möglichkeit, die eigene HC-Tagesdosis anzupassen? Fühlen sich Patienten durch ihre Erkrankung in Berufs- und/oder Privatleben eingeschränkt?
- (4) Wie viele Patienten erlitten in der Vergangenheit bereits eine oder mehrere NNK und welche Ursachen gab es dabei? Wie oft erhielten die Patienten Cortisol parenteral oder führten eine Eigeninjektion durch?
- (5) Welchen Einfluss hat die Gruppenschulung auf den Informationsstatus, das subjektive Sicherheitsgefühl im Umgang mit der Erkrankung und NNK, sowie das Zutrauen einer Eigeninjektion?
- (6) Wie wirkt sich die Schulung auf die Lebensqualität der Patienten aus?

## 1 EINLEITUNG

- (7) Gibt es bzgl. all der oben genannten Fragen Unterschiede zwischen Geschlechtern, Altersgruppen, unterschiedlicher Genese der NNI, kurzer/langer Krankheitsdauer und Patienten mit und ohne NNK in der Anamnese?

## 2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Studiendesign

#### 2.1.1 Studientyp

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine klinische, multizentrische sowie prospektive Studie. Es erfolgte eine longitudinale Datenerfassung mithilfe von Fragebögen (FB), bei der die Daten zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben wurden. Die Studie wurde von den Ethikkommissionen der Universitäten Würzburg (278/14), Berlin/Charité (der Freigabe aus Würzburg folgend), Rostock (A2016-0088) und Frankfurt am Main (283/15) genehmigt. Kennung bei [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov): NCT02694926.

#### 2.1.2 Ablauf der Studie

Kern der Studie war eine 90-120-minütige Gruppenschulung, die standardisiert in acht deutschen Zentren (Kapitel 2.3) durchgeführt wurde. Alle für eine Schulungsveranstaltung angemeldeten Patienten wurden über die Möglichkeit zur freiwilligen Teilnahme an der Evaluation mittels FB informiert.

Im Verlauf sollten von den teilnehmenden Patienten insgesamt drei FB bearbeitet werden. Der erste FB wurde den Teilnehmern zusammen mit der schriftlichen Patienteninformation, in der Ziel und Ablauf der Studie genau erläutert wurden sowie dem Formular für die Einverständniserklärung zur pseudonymisierten Verwendung der erhobenen Daten ca. ein bis zwei Wochen vor der Schulung per Post zugesandt. Die ausgefüllten ersten Bögen wurden zum Schulungstermin mitgebracht. Direkt im Anschluss an die Schulungsveranstaltung wurde der zweite FB bearbeitet. Der dritte und letzte FB sollte nach einer Zeit von 6-9 Monaten nach Teilnahme an der Schulung ausgefüllt werden und wurde erneut auf dem Postweg übermittelt. Die FB 2 und 3 waren identisch. Der zeitliche Ablauf der Studie ist in Abbildung 4 dargestellt.

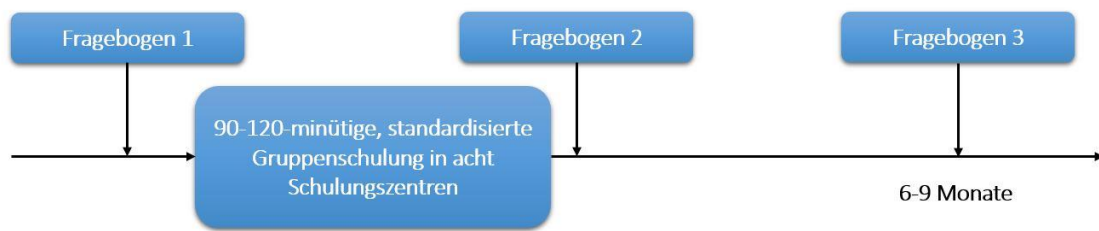


Abbildung 4: Ablauf der Studie

## 2.2 Teilnehmende Patienten

### 2.2.1 Patientenrekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten für die Gruppenschulungen war Aufgabe der jeweiligen Schulungszentren (siehe Kapitel 2.3). So setzten sich die Teilnehmer aus den entsprechenden lokalen Kollektiven der Kliniken und Praxen zusammen.

In Würzburg wurden anfangs anhand von im Zentrum verfügbaren Datenbanken zufällig ausgewählte Patienten mit chronischer NNI telefonisch kontaktiert und zur Schulung eingeladen. Außerdem wurde ein Flyer gestaltet, der von allen Mitarbeitern der endokrinologischen Abteilung an interessierte Patienten und Angehörige verteilt werden konnte. Die Schulungsveranstaltungen wurden in verschiedenen Selbsthilfegruppen und über das patientenorientierte „Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.“ ([www.glandula-online.de](http://www.glandula-online.de)) bekannt gemacht. Obwohl die Anmeldung an der Schulungsveranstaltung auch ohne Teilnahme an der Evaluation möglich war, beteiligten sich die meisten Patienten (in Würzburg ca. 90 %) auch an der Fragebogenerhebung.

### 2.2.2 Einschlusskriterien

Folgende Voraussetzungen waren notwendig, um an der Evaluation teilzunehmen: Es musste eine chronische NNI ärztlich diagnostiziert sowie aktuell mit einer etablierten Glucocorticoid-Substitutionstherapie behandelt sein. Eine vorhandene schriftliche Einverständniserklärung zur Verwendung der angegebenen Daten durch die einwilligungsfähigen Patienten war nach schriftlicher und bei Bedarf mündlicher Information über Ablauf und Sinn der Studie obligat. Außerdem musste der evaluierende Patient natürlich vollständig an der Schulungsveranstaltung teilgenommen haben, um FB



2 und 3 ausfüllen zu können. Patienten, von denen nur ein einzelner FB ausgefüllt wurde (egal, welcher Teil), wurden nicht in die finale Analyse der Daten eingeschlossen. Minderjährige Patienten mit bekannter NNI durften zwar an den Schulungen, nicht aber am Evaluationsverfahren teilnehmen. Alle Studienpatienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein. Insgesamt wurden in diese Studie Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Dezember 2014 bis Januar 2017 geschult worden waren.

### **2.3 Teilnehmende Studienzentren**

Die Planung (inklusive Erstellung des Studienprotokolls), Organisation und Koordination der Studie sowie die finale Datenanalyse erfolgte in Würzburg (primäres Studienzentrum). Die FB wurden in Zusammenarbeit der Studienzentren Würzburg, Berlin/Charlottenburg und Oldenburg erstellt. Die Erarbeitung der Inhalte und Struktur der Schulung erfolgte in Kooperation von neun initiierenden Zentren. Dazu gehörten neben den drei oben genannten ebenfalls die Zentren in Berlin/Charité, Saarbrücken, Lübeck, Rostock, Frankfurt am Main und München. Alle Zentren wurden von der DGE zur Durchführung der Schulung zertifiziert. In die finale Auswertung wurden Daten aus den im Folgenden beschriebenen acht Zentren einbezogen.

#### **2.3.1 Würzburg**

Das Schulungszentrum Würzburg befindet sich in der endokrinologischen Abteilung der Universitätsklinik der Julius-Maximilians-Universität. Die Schulungen wurden je nach Bedarf ein- bis zweimal pro Monat angeboten und von einer Ärztin, einem (einer) Endokrinologie-Assistent(in) sowie einer medizinischen Doktorandin durchgeführt. Die Anzahl der Teilnehmer lag dabei bei drei bis sieben Patienten (plus Angehörige).

#### **2.3.2 Oldenburg**

Das Schulungszentrum in Oldenburg befindet sich in der Praxis für Endokrinologie und Diabetologie des „Medicover MVZ“. Viermal pro Monat wurden Schulungsveranstaltungen von den Endokrinologie-Assistentinnen durchgeführt. Die Gruppen bestanden aus je vier bis fünf Patienten (plus Angehörige).

### **2.3.3 Berlin/Charlottenburg**

Zu den Schulungszentren gehört auch die „Endokrinologiepraxis am Stuttgarter Platz“ in Berlin/Charlottenburg. Patienten wurden in der Sprechstunde, bei routinemäßigen Laborkontrollen und durch Werbeplakate in der Praxis auf die Möglichkeit der Gruppenschulung aufmerksam gemacht. Durchgeführt wurden die Schulungen ca. ein- bis dreimal pro Monat von einer Endokrinologie-Assistentin, ein Facharzt beantwortete im Anschluss unklare Fragen. Die Gruppengröße belief sich auf drei bis sechs Patienten (plus Angehörige).

### **2.3.4 Berlin/Charité**

Das zweite Schulungszentrum in Berlin befindet sich in der endokrinologischen Abteilung der Universitätsklinik „Charité Campus Mitte“. Die Patienten wurden in ambulanten Sprechstunden zur Schulung eingeladen, außerdem wurden Personen, die bereits an anderen Studien teilgenommen hatten und die Einschlusskriterien erfüllten, gezielt angesprochen. Auch Patienten aus dem stationären Bereich (zum Beispiel mit Erstdiagnose NNI oder NNK) wurden auf die Schulungsmöglichkeit hingewiesen. Die Schulungen wurden ein- bis zweimal pro Monat von einer Endokrinologie-Assistentin durchgeführt, in der Regel mit einer Gruppengröße von drei bis fünf Patienten (plus Angehörige).

### **2.3.5 Saarbrücken**

Das Schulungszentrum in Saarbrücken befindet sich in der „Praxis für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie, Andrologie, Osteologie und Allgemeinmedizin“ des „Medicover MVZ“. Auch hier wurden die Schulungen von einer Endokrinologie-Assistentin durchgeführt. Pro Quartal fand etwa eine Veranstaltung mit jeweils drei bis fünf Patienten plus Angehörige statt.

### **2.3.6 Lübeck**

Das Schulungszentrum in Lübeck befindet sich in der Praxis „Zentrum Endokrine Medizin“. Schulungen fanden ca. ein- bis zweimal pro Quartal statt. Durchgeführt wurden sie von Ärzten und Endokrinologie-Assistenten, die Gruppengröße umfasste jeweils drei bis sechs Patienten (plus Angehörige).

### **2.3.7 Rostock**

Das Schulungszentrum Rostock ist in der endokrinologischen Abteilung der Universitätsklinik angesiedelt. Patienten wurden in den ambulanten Sprechstunden der Klinik zur Schulung eingeladen sowie über die Website der endokrinologischen Sektion auf sie aufmerksam gemacht. Termine gab es ca. einmal pro Monat, an denen jeweils ein bis zwei Patienten, teilweise mit Begleitung, teilnahmen. Die Durchführung der Schulungen wurde von den ärztlichen Mitarbeitern und Pflegekräften übernommen.

### **2.3.8 Frankfurt am Main**

In Frankfurt wurden die Schulungen am Universitätsklinikum der Goethe-Universität durchgeführt. Patienten wurden über die Hochschulambulanz, verschiedene Selbsthilfegruppen und auch durch zuweisende Ärztinnen und Ärzte auf die Möglichkeit der Schulungsteilnahme aufmerksam gemacht. Die Kurse wurden ca. einmal pro Monat angeboten, die Gruppengröße belief sich dabei auf drei bis sieben Patienten (plus Angehörige).

## **2.4 Durchführung der Patientenschulungen am Beispiel Würzburg**

### **2.4.1 Gruppenzusammensetzung**

Die Gruppengröße bewegte sich je nach Termin zwischen drei und sieben Patienten, die zum Teil von ein bis zwei Angehörigen begleitet wurden. Im Rahmen der Terminvereinbarung wurde stets versucht, im Hinblick auf Geschlecht, Alter, Genese der NNI und Krankheitsdauer für jeden Schulungstermin möglichst heterogene Gruppen zusammenzustellen, um die Thematik durch eventuelle Fragen, Anmerkungen und Erfahrungen der Teilnehmer aus vielen Winkeln zu beleuchten. Alle angemeldeten Personen wurden im Voraus dazu ermutigt, ein bis zwei Verwandte, Freunde oder Betreuer zur Schulung mitzubringen, um auch ihnen die Möglichkeit zu geben, sich über die Erkrankung des Angehörigen zu informieren und medizinischem Fachpersonal individuelle Fragen zu stellen sowie ggf. die parenterale Injektion von HC für Notfälle zu erlernen.

### 2.4.2 Zeitlicher Ablauf einer Schulungsveranstaltung

Geplant wurden die Schulungsveranstaltungen anfangs mit einer Dauer von ungefähr 90 Minuten. 15-30 Minuten vor Beginn konnten die Einverständnisklärung und der erste FB abgegeben bzw. nach Beseitigung organisatorischer Unklarheiten komplettiert werden. In den ersten fünf bis zehn Minuten stellten sich alle Mitglieder des Schulungsteams sowie die Patienten vor. Danach wurden für circa 15-20 Minuten die Grundlagen der Erkrankung „NNI“ besprochen, abgestimmt auf das bereits vorhandene Wissen der Teilnehmer. Die Erläuterung der Anpassung der Substitutionstherapie in verschiedenen Situationen nahm, je nach Gruppengröße und Mitarbeit der teilnehmenden Patienten, ungefähr 30 Minuten in Anspruch.

Nach Beendigung des theoretischen Teils wurde die Eigeninjektion von Hydrocortison erklärt, dies dauerte ca. 20 Minuten. Abhängig davon, wie viele Patienten die Eigeninjektion mit Kochsalzlösung auch praktisch üben wollten, konnte dieser Teil auch mehr Zeit in Anspruch nehmen. Insgesamt mussten für die gesamte Schulung 90-120 Minuten eingeplant werden. Das Ausfüllen der FB für die Studie erfolgte im Anschluss nach Abschluss des praktischen Teils und wird hier nicht in die Schulungsdauer mit eingerechnet.

### 2.4.3 Inhaltliche Aspekte einer Schulungsveranstaltung

Zu Beginn wurden alle Teilnehmer gebeten, sich kurz vorzustellen und zu erläutern, seit wann sie an welcher Unterform der NNI leiden, und mit welchen Symptomen sich die Erkrankung ursprünglich bemerkbar gemacht hatte. Dies sollte Anhaltspunkt dafür sein, die grundlegenden Informationen zum Thema zu vermitteln. Makroskopische Lage und mikroskopischer Aufbau der Nebennieren wurden vereinfacht gezeigt sowie die Funktionen der einzelnen Hormongruppen angesprochen (Abbildung 5a). Cortisol wurde als ein wesentlicher Aspekt im Rahmen der Schulung detaillierter beleuchtet. Es wurde verdeutlicht, warum Cortisol neben den Katecholaminen ein wichtiges Stresshormon ist (Abbildung 5b) und die tagesrhythmische, physiologische Ausschüttung an einem Schaubild gezeigt. Des Weiteren wurde der Regelkreislauf „Hypothalamus-Hypophyse-Nebenniere“ veranschaulicht und anhand dessen die Unterschiede zwischen primärer, sekundärer und tertiärer NNI deutlich gemacht. Außerdem wurde in diesem Kontext auch

## 2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

das RAAS angesprochen, und so die zum Teil unterschiedlichen Symptome von primärer und sekundärer NNI erläutert. Auf diese Weise konnten nach Abhandlung der anatomischen und physiologischen Basis der Erkrankung „NNI“ die Symptome, die zuvor von den Teilnehmern zusammengetragen worden waren, erklärt und dem jeweiligen Hormonmangel zugeordnet werden (Abbildung 5c).

Besonders viel Wert legten die Schulungsteams auf die Differenzierung zwischen Pharmako- und Substitutionstherapie. Es wurde darauf hingewiesen, dass der Mangel an körpereigenem Cortisol lediglich ausgeglichen werden muss, und die tägliche Medikamentendosis somit – im Gegensatz zur supraphysiologischen Glucocorticoidexposition im Rahmen einer Pharmakotherapie – eine Substitutionstherapie darstellt. Angepasst an die teilnehmenden Patienten wurden verschiedene für eine Substitutionstherapie übliche Glucocorticoid-Präparate wie HC oder Prednisolon und deren Wirkmechanismen besprochen (Kapitel 1.3.4). Es wurde dargelegt, dass im Rahmen einer Substitution im Vergleich zu einer Pharmakotherapie bei Einsatz ebendieser Dosis keine Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten auftreten sollten (Abbildung 5d). Außerdem wurde auf die Notwendigkeit der dauerhaften und konsequenten externen Glucocorticoid-Zufuhr hingewiesen, die weder durch behandelndes medizinisches Personal noch durch den Patienten ohne besondere Gründe beendet werden darf.

Der darauffolgende Teil befasste sich mit der Anpassung der HC-Dosis in verschiedenen für den Körper stressreichen Situationen. Dabei wurden den Patienten drei Faustregeln an die Hand gegeben [59].

Erste Regel: Bei geringem oder mäßig erhöhtem Stresslevel selbstständige Erhöhung der HC-Tagesdosis um 5-10 mg. Dazu zählt beispielsweise eine außergewöhnliche sportliche Belastung für sonst untrainierte Menschen oder kurzfristiger psychischer Stress (wie in Prüfungssituationen). Bestenfalls sollte die zusätzliche Gabe von HC vor dem Ereignis erfolgen, soweit dieses vorhersehbar ist.

Zweite Regel: Bei für den Körper außergewöhnlich starkem Stress Erhöhung der täglichen Dosis an HC um mindestens das Doppelte. „Paradebeispiel“ für diese Situation ist der fieberhafte Infekt.

## 2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

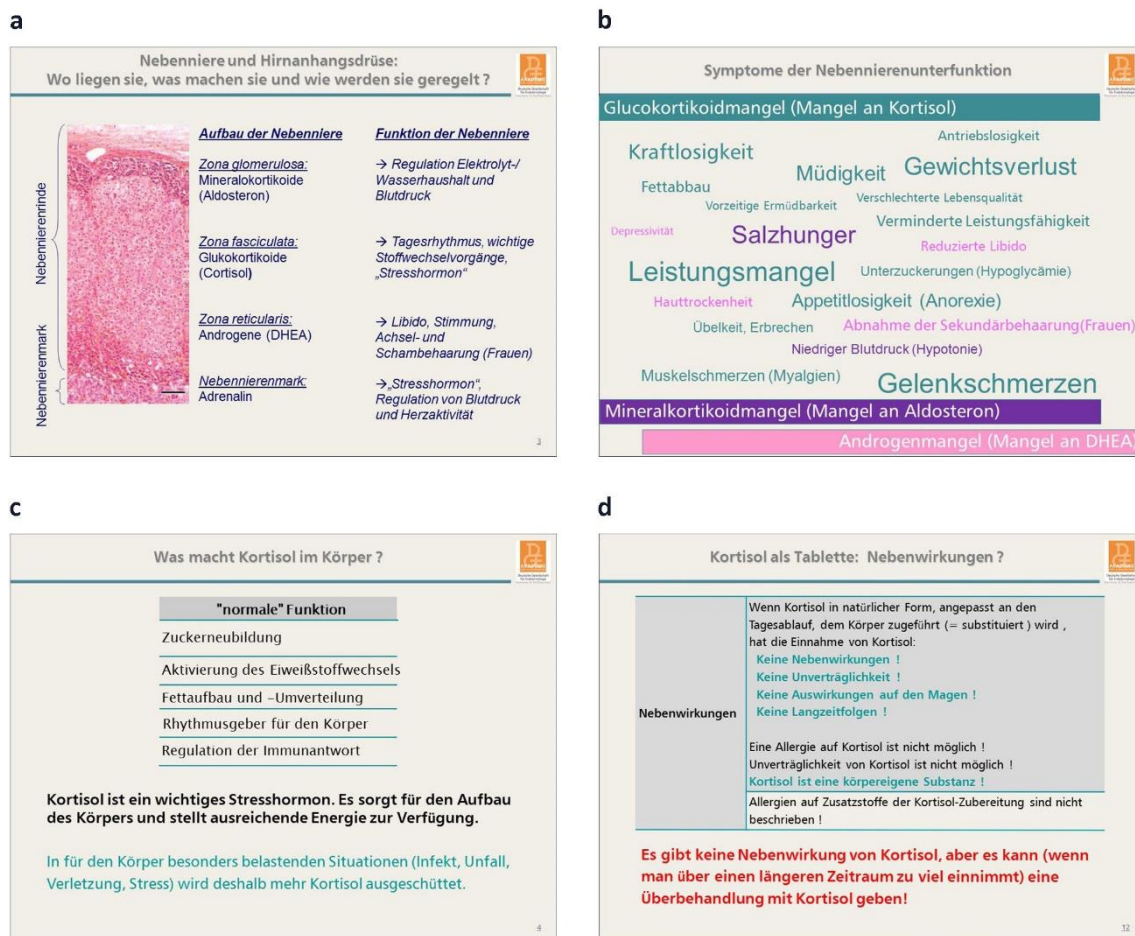


Abbildung 5: Beispielfolien aus der Schulungspräsentation mit freundlicher Genehmigung von Martin Then, DGE. **a** Histologischer Aufbau und Funktion der jeweiligen Hormongruppe. **b** Symptome der NNI zugeordnet zum jeweiligen Hormonmangel. **c** Wirkung von Cortisol. **d** Nebenwirkungen von Cortisol bei Hormonersatztherapie.

Die zusätzliche Menge an HC sollte so lange, wie das Fieber besteht, eingenommen, und danach zügig zur normalen Tagesdosis zurückgekehrt werden. Es wurde darauf hingewiesen, dass sich bei sehr hohem Fieber der Tagesbedarf so drastisch erhöhen kann, dass eine Vervierfachung der Tagesdosis nötig sein kann. Den Teilnehmern wurde verschärft erläutert, dass auch eine kurzfristige Überdosierung keine schlimmen Nebenwirkungen zur Folge hätte, und so bei Unsicherheit besser großzügig agiert werden soll. Außerdem sollte der Patient in diesem Fall bei einem Arzt vorstellig werden.

Dritte Regel: Bei stärkster Belastung für den Körper reicht die enterale Resorption nach Tabletteneinnahme oft nicht mehr aus, sodass hier die parenterale Applikation von HC zwingend notwendig ist. Zu solchen stärksten Belastungen gehören neben Operationen

## 2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

auch Unfälle und der gastrointestinale Infekt mit Durchfall und Erbrechen. Gerade im letzten Fall ist es von großer Bedeutung, dass Patienten sich selbst HC parenteral verabreichen können, um die Zeit bis zur ärztlichen Vorstellung zu überbrücken. Dazu sollte in besagten Situationen mit anhaltend starken Diarrhöen und Hyperemesis eine Injektion von 100 mg HC i.m. oder s.c. bestenfalls durch den Patienten selbst oder durch einen Angehörigen erfolgen, wodurch eine ausreichende „Cortison“-Versorgung für ca. vier bis sechs Stunden erreicht werden kann. Halten die Symptome weiterhin an und konnte bis dahin kein Arztkontakt hergestellt werden, sollte eine weitere Eigeninjektion erfolgen. Bei elektiven operativen Eingriffen oder ähnlichen vorhersehbaren Belastungen, sollte von vornherein mit dem behandelnden Arzt über die Notwendigkeit der parenteralen HC-Gabe gesprochen werden, um starke Missverhältnisse von HC-Bedarf und -Angebot bzw. eine NNK zu vermeiden. Die drei Regeln sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

*Tabelle 3: In der Schulung vermittelte Faustregeln zur HC-Dosisanpassung und verschiedenen Stresssituationen [59].*

<b>Stresslevel</b>	<b>Anpassung der HC-Dosis</b>
geringer bis mäßiger Stress z. B. außergewöhnliche sportliche Betätigung	5-10 mg HC zusätzlich
starker Stress z. B. fieberhafter Infekt	mindestens Verdopplung der Tagesdosis
stärkster Stress z. B. Operation, Unfall, GI-Infekt	mindestens 100 mg HC parenteral

Nach ausführlicher Diskussion der drei Faustregeln wurden die Definition, Pathophysiologie, Ätiologie sowie mögliche klinische Symptome einer NNK (inklusive eines Fallbeispiels) besprochen. Weiterhin wurde dringend empfohlen, sowohl die beiden Notfallausweise (international und national) als auch ein Notfallset, bestehend aus Injektionsmaterial, einer Ampulle HC und ggf. Prednisolon-Suppositorien, immer bei sich zu tragen und bei Arztkontakten in Notfällen vorzuzeigen.

Nach praktischen Übungen zur Eigeninjektion von HC (siehe Kapitel 2.4.4) wurde als Abschluss der Veranstaltung die Dosisanpassung anhand von mehreren konkreten Fallbeispielen besprochen und geübt.

### 2.4.4 Praktische Übung der Eigeninjektion von Hydrocortison

Der praktische Teil der Schulungen wurde in Würzburg von den Endokrinologie-Assistenten geleitet. Die Vorbereitung der Injektion sowie die i.m. bzw. *off-label* s.c. Injektion von HC wurden ausführlich erläutert und gezeigt (Abbildung 6a).

Zur Demonstration wurden dabei HC-Ampullen (100 mg) der Firma Pfizer verwendet.

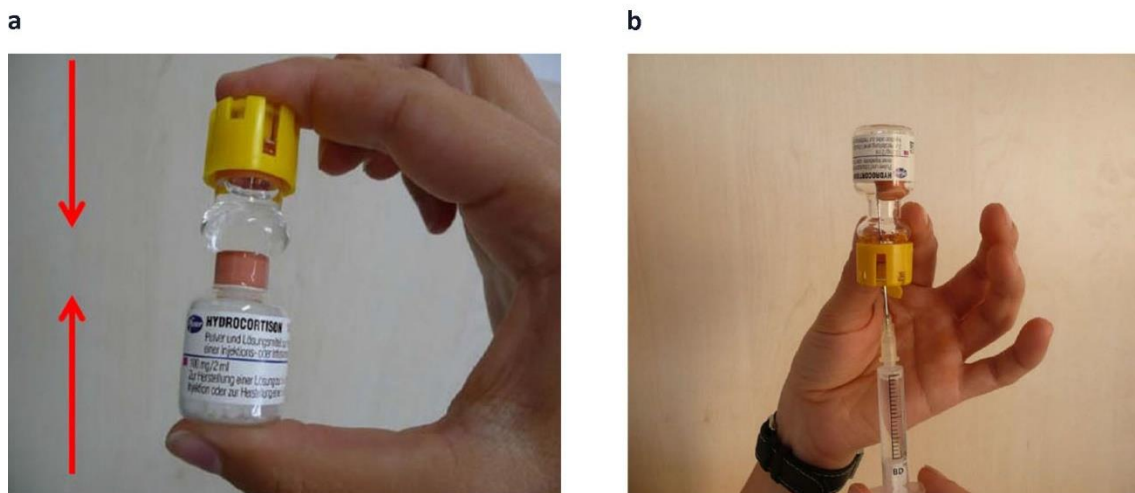


Abbildung 6: **a** Ampulle, die zur Demonstration genutzt wurde. **b** Aufziehen der Injektionsflüssigkeit. Beides Original-Fotos aus der schriftlichen Anleitung zur Eigeninjektion der Universitätsklinik Würzburg.

Zum Aufziehen der Lösung wurden 2 ml-Spritzen und ausreichend lange Kanülen bereitgestellt. Danach sollte die lange Kanüle durch eine Kanüle für s.c. bzw. i.m. Injektionszwecke ausgetauscht werden. Dieser Vorgang (Herstellung und Aufziehen der Lösung, Austauschen der Kanülen zur Vorbereitung der Eigeninjektion) wurde von Patienten und Angehörigen ein- bis zweimal geübt. Freiwillig durften die Teilnehmer die eigentliche Injektion mit 0,9 % NaCl ausprobieren, um ggf. bestehende Hemmungen zu überwinden und die Erfahrung zu machen, wie es sich anfühlt, sich selbst eine Injektion zu verabreichen.

### 2.4.5 Ausstattung der Teilnehmenden nach Ende der Veranstaltung

Alle teilnehmenden Patienten wurden am Schluss der Schulung mit einer Reihe von wichtigen Utensilien ausgestattet. Sofern noch nicht vorhanden, bekam jeder Patient ein bis zwei internationale sowie nationale Notfallausweise (Abbildungen 7 und 8). Der internationale Notfallausweis hat die Form einer gängigen Plastik-Chipkarte und ist auf



## 2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

einer Seite in der jeweiligen Landessprache, auf der anderen Seite in Englisch bedruckt. Er wurde 2013 nach schwedischem Vorbild für die europäischen Länder entwickelt [88]. Der deutsche Notfallausweis wurde vom Netzwerk für Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V. in Zusammenarbeit mit der DGE erstellt und ist im Vergleich zum internationalen Ausweis ein etwas größeres, papiernes Dokument. Er hat den Vorteil, dass neben persönlichen Angaben des Patienten (inklusive Foto, Anschrift, Diagnose und Dosis der Substitutionsmedikation etc.) auch Name und Anschrift des Hausarztes sowie der betreuenden endokrinologischen Institution für eventuelle Rückfragen vermerkt werden können.

Das Notfall-Set sollte aus einer HC-Ampulle für Injektionszwecke, ggf. Cortison-haltigen Suppositorien (z. B. 100 mg Prednisolon-Suppositorien) und Injektionsmaterial bestehen. Für die Medikamente selbst wurden bei Bedarf Rezepte ausgestellt. Zusätzlich bekamen die Patienten zwei lange Kanülen zum Aufziehen der Injektionslösung, zwei kürzere Kanülen für die s.c. bzw. i.m. Applikation sowie zwei 2 ml-Spritzen ausgehändigt. Außerdem erhielt jeder Teilnehmer eine schriftliche Anleitung zur Eigeninjektion mit Bildern sowie eine Patientenbroschüre der Firma ViroPharma GmbH zum Krankheitsbild Nebenniereninsuffizienz.



Abbildung 7: Internationale Notfallkarte. Auf einer Seite ist sie in englischer Sprache bedruckt, auf der anderen Seite in der jeweiligen Landessprache. Quellen: [adrenals.eu/de/](http://adrenals.eu/de/) und [www.endokrinologie.net](http://www.endokrinologie.net) mit freundlicher Genehmigung von Johan Beun (BijnierNET) und Martin Then (DGE).

## 2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

**Zeichen eines drohenden Corticoid-Mangelzustandes**

- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen
- Unterzuckerungen (Kaltschweißigkeit, Herzrasen, Hunger)
- niedriger Blutdruck, Schwindel
- Antriebsarmut, Reizbarkeit oder Apathie
- Gewichtsabnahme
- Flüssigkeitsmangel
- langsamer Herzschlag
- Kreislaufkollaps
- Schock mit tiefer Bewusstlosigkeit
- Verschiebung der Blutsalze

**Die Behandlung des Patienten erfolgt durch**

Hausarzt \_\_\_\_\_

betreuende endokrinologische Institution \_\_\_\_\_

Datum/Unterschrift behandelnder Arzt \_\_\_\_\_

**Wichtige Informationen**


- Impfungen sind grundsätzlich entsprechend den Empfehlungen der STIKO uneingeschränkt möglich, bei fieberhafter Impreaktion sollte die Glucocorticoid-dosis gesteigert werden.
- Hydrocortison wird u.a. in der Leber durch das Enzym CYP3A4 abgebaut. Bei längerfristiger Einnahme von Medikamenten, die die Aktivität von CYP3A4 erhöhen (z.B. Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskrautextrakt, Mitofan), muss ggf. die Hydrocortison-Dosis gesteigert werden. Bei Medikamenten, die den Abbau verlangsamen (z.B. Fluconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Aprepitant, Verapamil, Cimetidin, HIV-Proteaseinhibitoren), muss ggf. die Dosis reduziert werden. Die Dosisanpassung sollte jeweils mit dem behandelnden Endokrinologen besprochen werden.
- Im Rahmen einer Schwangerschaft muss die Corticoid-Dosis individuell angepasst werden und eine enghesige endokrinologische Betreuung der Patientin/des Patienten gewährleistet sein.

**Für den Zoll**  
Diese Person führt zur Aufrechterhaltung einer Hormonersatztherapie ein Spritzenbesteck und/oder einen Pen als Injektionshilfe sowie Hydrocortison und/oder andere Medikamente mit sich.

**For customs**  
This person is undergoing continuous hormone replacement therapy, and for this reason is carrying an injection device/pen, hydrocortisone and/or other drugs.

Die Erstellung des Ausweises erfolgte in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie.

Fachliche Beratung durch:  
Prof. Dr. Ch. Schöfl, Endokrinologie im Zentrum, Bamberg & Erlangen  
Prof. Dr. M. Quinkler, Endokrinologie in Charlottenburg, Berlin  
Prof. Dr. M. Fassnacht, Prof. Dr. S. Hahner, Medizinischen Klinik und Poliklinik I Endokrinologie, Universitätsklinikum Würzburg




Aktualisiert im Dezember 2016.


**NOTFALL-AUSWEIS**  
für Patienten mit einer Hormonerstherapie bei Erkrankungen der Hirnanhangsdrüse oder der Nebennieren

**EMERGENCY HEALTH CARD**  
for patients with hormone replacement therapy due to diseases of the pituitary or adrenal gland

Dieser Patient leidet an einer Insuffizienz des hypophysären-adrenalen Systems, d.h. einem Mangel an Cortisol.

This person is suffering from a disease of the pituitary-adrenal system. In emergency situations a glucocorticoid (at least 100 mg hydrocortisone) has to be administered immediately i. v. or i. m. The patient might carry an emergency ampoule or suppository for rectal application with him/her.



Netzwerk für Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.  
www.glandula-online.de  
Mitglied der ACHSE  


**Bei Komplikationen bitte umgehend die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses oder einen Notarzt kontaktieren.**

Foto

**Diagnose**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Dauerhafte Substitution (Dosis/Tag)**

1. \_\_\_\_\_  
Glucocorticoid

2. \_\_\_\_\_  
Mineralocorticoid (nur für Patienten mit primärer NN-Insuffizienz)

3. \_\_\_\_\_  
L-Thyroxin

4. \_\_\_\_\_  
Sexualhormon

5. \_\_\_\_\_  
Somatotropin

6. \_\_\_\_\_  
Desmopressin

\_\_\_\_\_

weitere wichtige Medikamente

Situations, in denen ein Corticoid-Mangel droht, der mit der Gabe von Hydrocortison (oder im Notfall mit jedem anderen Glukocorticoid) substituiert werden muss:			
Fieber	> 37,5 °C > 38,5 °C > 39,5 °C	doppelte Dosis dreifache Dosis vierfache Dosis, Arztkonsultation notwendig!	
geringe Belastung	z. B. Erkältung ungewohnte körperliche Belastung (z. B. weiter Staircergang, Zahnarztbesuch)	1,5 fache Dosis	
mittlere Belastung	z. B. Infektion mit ambulanter Antibiotika-Gabe starke ungewohnte körperliche Belastung (z. B. Bergwandern)	doppelte Dosis	
starke Belastung	schwere Infektion mit intravenöser Antibiotika-Gabe	dreifache Dosis (aber mind. 60 mg) Sofort ärztliche Hilfe erforderlich!	
sehr starke Belastung	schwerer Unfall Schock, Sepsis Bewusstlosigkeit	100 mg i. v. und anschließend weitere 100 mg in 24h Sofort ärztliche Hilfe erforderlich!	
	mehrfaches Erbrechen / Durchfall	=> 100 mg intravenös, intramuskulär oder subkutan Sofort ärztliche Hilfe erforderlich!	
Operationen	ambulant (Lokalanästhesie) stationär (Volhnarkose)	20 mg am OP Tag OP-Tag: 100 mg i. v. vor Narkoseeinleitung, gefolgt von 100 mg/24h i. v. Nach OP: 100 mg/24 h i. v. bis Patient essen/trinken darf, dann umstellen: doppelte Dosis für 24-48h, dann Reduktion je nach Klinik	
Kinder		100 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche i. v./24 h	

Hydrocortison wirkt nur 6-8 Stunden und muss deshalb bei länger anhaltenden Problemen mehrfach täglich gegeben werden. Zumindest bei mehrfachem Durchfall/ Erbrechen MUSS HÄTER ärztliche Hilfe und eine parenterale (i. v., i. m. oder subkutan) Gabe von Glucocorticoiden erfolgen!

Abbildung 8: Nationaler Notfallschein des Netzwerks für Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V. Quelle: www.endokrinologie.net mit freundlicher Genehmigung von Martin Then, DGE.

## 2.5 Evaluation des Schulungsprogramms mit Hilfe von Fragebögen

Die drei FB, welche vor, direkt nach und 6-9 Monate nach Schulung durch die Patienten ausgefüllt wurden, enthielten insgesamt drei Teile. Der erste FB beinhaltete die Teile I und II, die beiden FB, die nach der Schulung bearbeitet wurden, waren identisch und beinhalteten jeweils die Teile II und III.

### 2.5.1 Subjektive Einschätzungen zum Krankheitsverlauf vor Schulung

In Tabelle 4 sind die Fragen des ersten Teils aufgelistet, der sich mit dem bisherigen Krankheitsverlauf beschäftigte.

## 2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

Tabelle 4: Teil I des ersten FB - Fragen zum bisherigen Krankheitsverlauf (vor Schulung auszufüllen).

Fragen	Antwortmöglichkeiten
1. Wie gut kommen Sie mit Ihrer Nebenniereninsuffizienz zurecht?	- 1 = sehr gut - 2 = gut - 3 = befriedigend - 4 = schlecht - 5 = sehr schlecht
2. Fühlen Sie sich durch Ihre Nebenniereninsuffizienz in Ihrem Berufsleben eingeschränkt?  Wenn ja, durch	- ja - nein - nicht berufstätig  - verminderte Belastbarkeit - Angst vor Nebennierenkrisen - andere Gründe (Platz für Kommentar)
3. Fühlen Sie sich durch Ihre Nebenniereninsuffizienz in Ihrem Privatleben eingeschränkt?  Wenn ja, durch	- ja - nein - nicht berufstätig  - verminderte Belastbarkeit - Angst vor Nebennierenkrisen - andere Gründe (Platz für Kommentar)
4. Besitzen Sie einen Notfallausweis?	- ja - nein
5. Haben Sie eine Notfallausrüstung/Notfall-Kit (z.B. Ampulle Hydrocortison für Injektionszwecke und/oder Cortison-Zäpfchen)?	- ja - nein
6. Wie gut fühlen Sie sich über die Erkrankung Nebenniereninsuffizienz informiert?	- 1 = sehr gut - 2 = gut - 3 = befriedigend - 4 = schlecht - 5 = sehr schlecht
7. Wie gut fühlen Sie sich in der Dosisanpassung Ihrer Hormonersatztherapie mit einem "Cortison"-Präparat (z.B. Hydrocortison) informiert?	- 1 = sehr gut - 2 = gut - 3 = befriedigend - 4 = schlecht - 5 = sehr schlecht
8. Ist im bisherigen Krankheitsverlauf eine Schulung zur Eigeninjektion (Selbstverabreichung) von Hydrocortison in den Muskel erfolgt?	- ja - nein

## 2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

9. Glauben Sie, durch Schulungen eine verbesserte Lebensqualität zu erreichen (z.B. weil Sie sich dann im Umgang mit Ihrer Erkrankung sicherer fühlen)?	- ja - nein
10. Wie häufig erhöhen Sie Ihre tägliche Dosis "Cortison" (z.B. aufgrund von Infekten oder bei besonders anstrengenden Ereignissen)?	- mehr als 1x pro Woche - mehr als 1x pro Monat - weniger als 1x pro Monat - nie
11. Wie sicher fühlen Sie sich im Umgang mit der Anpassung Ihrer "Cortison-Dosis" (z.B. bei Infekten)?	-1 = sehr sicher -2 = sicher -3 = befriedigend -4 = etwas unsicher -5 = unsicher
12. Wie oft haben Sie eine notfallmäßige Gabe eines "Cortison"-Präparates in Form einer Spritze oder Infusion in der Vergangenheit bereits benötigt?	- noch nie - einmal - zweimal - dreimal - viermal - häufiger (Platz für Kommentar)
13. Haben Sie sich schon einmal selbst in einer Notfallsituation ein "Cortison"-Präparat als Spritze verabreicht?	- ja - nein
Wenn ja, wie oft?	- Platz für Kommentar
Wenn nein, würden Sie sich eine Eigeninjektion von Hydrocortison zutrauen?	- ja - nein
14. Wie sicher bzw. wie gut geschult fühlen Sie sich in der Eigeninjektion von Hydrocortison?	- 1 = sehr gut - 2 = gut - 3 = befriedigend - 4 = schlecht - 5 = sehr schlecht
15. Haben Sie im bisherigen Verlauf Ihrer Erkrankung eine Nebennierenkrise erlitten (akute, starke Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Cortisol-Mangelzustand und Notwendigkeit der „Cortison-Gabe“ als Spritze/Infusion, z. B. bei Infekten)?	- ja - nein
Wenn ja, wie oft?	- Platz für Kommentar

<p>In welchen Situationen sind solche Krisen aufgetreten (Mehrfachnennung möglich)?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fieberhafter Infekt</li> <li>- sehr starke körperliche Aktivität</li> <li>- anhaltender psychischer Stress</li> <li>- Vergessen der „Cortison“-Präparat-Einnahme</li> <li>- Absetzen der Medikamente durch einen Arzt</li> <li>- Magen-Darm-Infekt</li> <li>- Operationen</li> <li>- Unfall</li> <li>- nicht bekannt</li> <li>- sonstige Situationen (Platz für Kommentar)</li> </ul>
---	--

### 2.5.2 Subjektive Einschätzung zum Umgang mit der Erkrankung nach Schulung

In Tabelle 5 sind die Fragen des dritten Teils aufgelistet, der vor allem der subjektiven Einschätzung zum Umgang mit der Erkrankung nach der Schulung diene.

*Tabelle 5: Teil III des zweiten und dritten FB – subjektive Einschätzung zur Erkrankung NNI (nach erfolgter Schulung auszufüllen).*

Fragen	Antwortmöglichkeiten
<p>1. Wie gut fühlen Sie sich über die Erkrankung „Nebenniereninsuffizienz“ informiert?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 = sehr gut</li> <li>- 2 = gut</li> <li>- 3 = befriedigend</li> <li>- 4 = schlecht</li> <li>- 5 = sehr schlecht</li> </ul>
<p>2. Wie gut fühlen sie sich in der Dosisanpassung Ihrer Hormonersatztherapie mit einem „Cortison“-Präparat (z. B. Hydrocortison) informiert?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 = sehr gut</li> <li>- 2 = gut</li> <li>- 3 = befriedigend</li> <li>- 4 = schlecht</li> <li>- 5 = sehr schlecht</li> </ul>
<p>3. Erlangen Sie durch Schulungen eine verbesserte Lebensqualität (z. B. weil Sie sich dann im Umgang mit Ihrer Erkrankung sicherer fühlen)?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ja</li> <li>- nein</li> </ul>
<p>4. Wie sicher fühlen Sie sich im Umgang mit der Anpassung Ihrer „Cortisondosis“ (z. B. bei Infekten)?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-1 = sehr sicher</li> <li>-2 = sicher</li> <li>-3 = befriedigend</li> <li>-4 = etwas unsicher</li> <li>-5 = unsicher</li> </ul>

## 2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

5. Wie sicher bzw. wie gut geschult fühlen Sie sich in der Eigeninjektion von Hydrocortison?	- 1 = sehr gut - 2 = gut - 3 = befriedigend - 4 = schlecht - 5 = sehr schlecht
6. Wie gut glauben Sie eine beginnende Nebennierenkrise einschätzen zu können?	- 1 = sehr gut - 2 = gut - 3 = befriedigend - 4 = schlecht - 5 = sehr schlecht
7. Wie sicher fühlen Sie sich im Umgang mit einer (beginnenden) Nebennierenkrise?	-1 = sehr sicher -2 = sicher -3 = befriedigend -4 = etwas unsicher -5 = unsicher
8. Würden Sie sich eine Eigeninjektion von Hydrocortison zutrauen?	- ja - nein

### 2.5.3 Wissenskontrolle in allen Fragebögen

In Tabelle 6 ist der zweite Teil aufgelistet, der Wissensfragen zur NNI enthält, die zu allen drei Zeitpunkten geprüft wurden. Insgesamt war hier eine Gesamtpunktzahl von 29 Punkten pro FB zu erreichen. Die Fragen 1-5 (inklusive Unterpunkte) zielten v. a. auf allgemeines Wissen zur NNI und HC-Dosisanpassung ab (Höchstpunktzahl 19), während die Fragen 6-11 sich eher mit dem Auftreten von NNK bzw. Notfallmanagement beschäftigten (Höchstpunktzahl 10). Diese Untergliederung wurde zur genaueren Analyse der Daten herangezogen (siehe Kapitel 3.2.1).

*Tabelle 6: Teil II - Fragen zur Evaluation des Wissensstandes (auszufüllen in allen drei FB). Die fett gedruckten Antwortmöglichkeiten wurden als „richtig“ gewertet.*

Fragen	Antwortmöglichkeiten
1. In welchen Situationen wird von der gesunden Nebenniere normalerweise vermehrt Cortisol ausgeschüttet (bitte alle zutreffenden Nennungen ankreuzen)?	- <b>Unfall</b> - <b>Fieber/Infekte</b> - <b>beruflicher Stress</b> - <b>privater Stress</b> - <b>Operationen</b> - <b>sportliche Betätigung</b> - nie, Cortisol wird dauerhaft und nicht vermehrt in Belastungssituationen ausgeschüttet
<b>zu erreichende Punktzahl: 6</b>	

<p>2. Was sind typische Zeichen/Symptome eines Cortisolmangels bei Nebennierenunterfunktion (Mehrfachnennung möglich)?</p> <p><b>zu erreichende Punktzahl: 4</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Gewichtsverlust</b></li> <li>- Gewichtszunahme</li> <li>- <b>Abgeschlagenheit/Müdigkeit</b></li> <li>- <b>niedriger Blutdruck</b></li> <li>- zu hoher Blutdruck</li> <li>- <b>Appetitlosigkeit/Übelkeit</b></li> <li>- Unruhegefühl/schlechter Schlaf</li> <li>- erhöhte Blutzuckerspiegel/Diabetes</li> </ul>
<p>3a. Wie passen Sie die Hydrocortison-Dosis an, wenn Sie →... eine längere Bergwanderung unternehmen?</p> <p><b>zu erreichende Punktzahl: 1</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- gar nicht</li> <li>- <b>um 5-10 mg, je nach Belastungssituation (Tablette)</b></li> <li>- mindestens Verdopplung der normalen Tagesdosis (Tablette)</li> <li>- Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)</li> <li>- Herstellung eines Arztkontaktes, um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten</li> </ul>
<p>3b. Wie passen Sie die Hydrocortison-Dosis an, wenn Sie →... an einem grippalen Infekt mit leichtem Fieber erkrankt sind?</p> <p><b>zu erreichende Punktzahl: 1</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- gar nicht</li> <li>- um 5-10 mg, je nach Belastungssituation (Tablette)</li> <li>- <b>mindestens Verdopplung der normalen Tagesdosis (Tablette)</b></li> <li>- Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)</li> <li>- Herstellung eines Arztkontaktes, um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten</li> </ul>
<p>3c. Wie passen Sie die Hydrocortison-Dosis an, wenn Sie →... zum Zahnarzt gehen und ein kleiner Eingriff mit lokaler Betäubung durchgeführt wird?</p> <p><b>zu erreichende Punktzahl: 1</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- gar nicht</li> <li>- <b>um 5-10 mg, je nach Belastungssituation (Tablette)</b></li> <li>- mindestens Verdopplung der normalen Tagesdosis (Tablette)</li> <li>- Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)</li> <li>- Herstellung eines Arztkontaktes, um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten</li> </ul>

<p>3d. Wie passen Sie die Hydrocortison-Dosis an, wenn Sie          →... eine geplante OP durchführen lassen?</p> <p><b>zu erreichende Punktzahl: 1</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- gar nicht</li> <li>- um 5-10 mg, je nach Belastungssituation (Tablette)</li> <li>- mindestens Verdopplung der normalen Tagesdosis (Tablette)</li> <li>- Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)</li> <li>- <b>Herstellung eines Arztkontaktes, um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten</b></li> </ul>
<p>3e. Wie passen Sie die Hydrocortison-Dosis an, wenn Sie          →... an einer schweren Magen-Darm-Virus-Infektion erkrankt sind?</p> <p><b>zu erreichende Punktzahl: 1</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- gar nicht</li> <li>- um 5-10 mg, je nach Belastungssituation (Tablette)</li> <li>- mindestens Verdopplung der normalen Tagesdosis (Tablette)</li> <li>- <b>Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)</b></li> <li>- <b>Herstellung eines Arztkontaktes, um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten</b></li> </ul>
<p>3f. Wie passen Sie die Hydrocortison-Dosis an, wenn Sie          →... beruflichen Stress haben?</p> <p><b>zu erreichende Punktzahl: 1</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- gar nicht</li> <li>- <b>um 5-10 mg, je nach Belastungssituation (Tablette)</b></li> <li>- mindestens Verdopplung der normalen Tagesdosis (Tablette)</li> <li>- Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)</li> <li>- Herstellung eines Arztkontaktes, um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten</li> </ul>
<p>3g. Wie passen Sie die Hydrocortison-Dosis an, wenn Sie          →... einen gemütlichen Spaziergang unternehmen?</p> <p><b>zu erreichende Punktzahl: 1</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>gar nicht</b></li> <li>- um 5-10 mg, je nach Belastungssituation (Tablette)</li> <li>- mindestens Verdopplung der normalen Tagesdosis (Tablette)</li> <li>- Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)</li> <li>- Herstellung eines Arztkontaktes, um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten</li> </ul>



<p>4. In welchen Situationen ist es „in Ordnung“ Hydrocortison ganztägig zu pausieren?</p> <p><b>zu erreichende Punktzahl: 1</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>nie</b></li> <li>- wenn es ärztlich angeordnet wird</li> <li>- wenn ein Tag zuvor die doppelte Dosis eingenommen wurde</li> <li>- wenn z. B. an einem Sonntag kein Stress besteht</li> </ul>
<p>5. Wenn Sie sich bezüglich der Dosisanpassung von Hydrocortison in akuten Belastungssituationen unsicher sind, ...</p> <p><b>zu erreichende Punktzahl: 1</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- würde ich tendenziell eher kein zusätzliches Hydrocortison einnehmen, um die Gefahr der Übersubstitution zu vermeiden.</li> <li>- <b>würde ich im Zweifelsfall eher zusätzlich Hydrocortison einnehmen.</b></li> </ul>
<p>6. Was ist eine Nebennierenkrise (bitte eine zutreffende Antwort ankreuzen)?</p> <p><b>zu erreichende Punktzahl: 1</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Eine lebensbedrohliche Situation, die dadurch entsteht, dass der Körper in einer Stress-Situation (z. B. bei Infekten) viel mehr „Cortison“ benötigt, als er durch die Standard-Hormonersatztherapie zur Verfügung hat.</b></li> <li>- Ein kurzzeitiger Cortisolmangel, der sich von selbst wieder ausgleicht.</li> <li>- Eine Situation, die mit einem Cortisolüberschuss und sehr hohen Cortisolspiegeln im Körper einhergeht.</li> </ul>
<p>7. Wie kann sich eine Nebennierenkrise bemerkbar machen (bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen)?</p> <p><b>zu erreichende Punktzahl: 1</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- starke Abgeschlagenheit/Müdigkeit</li> <li>- Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)</li> <li>- Blutdruckabfall</li> <li>- <b>alle Antworten sind richtig</b></li> </ul>
<p>8. Was sind typische Auslösefaktoren für eine Nebennierenkrise (bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen)?</p> <p><b>zu erreichende Punktzahl: 5</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>fieberhafter Infekt</b></li> <li>- <b>Unfall</b></li> <li>- <b>anhaltender psychischer Stress</b></li> <li>- <b>Magen-Darm-Infekt</b></li> <li>- <b>sehr starke körperliche Aktivität</b></li> </ul>
<p>9. Was ist bei einer Nebennierenkrise zu tun (bitte eine zutreffende Antwort ankreuzen)?</p> <p><b>zu erreichende Punktzahl: 1</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>sofortiger Arzt-/Notarztkontakt, überbrückender Einsatz der Notfallmedikamente (Zäpfchen oder Selbstinjektion von Hydrocortison)</b></li> <li>- zunächst nur Verdopplung der „Cortison“-Tabletten</li> </ul>



Sinn der Frage nicht verstanden wurde.

Bei der Frage 2 „Was sind typische Zeichen/Symptome eines Cortisolmangels bei Nebennierenunterfunktion“ wurden vier der Antwortmöglichkeiten als richtig, die anderen vier als falsch gewertet (siehe Tabelle 6). Wurden die vier richtigen Antworten angekreuzt, erhielt der Teilnehmer vier Punkte. Für jede angekreuzte Falschantwort wurde ein Punkt abgezogen, sodass sich, sollten alle Antworten angekreuzt worden sein, eine Punktzahl von null ergab.

Bei Frage 7 „Wie kann sich eine Nebennierenkrise bemerkbar machen?“ wurde ein Punkt vergeben, sobald der Patient „alle Antworten sind richtig“ angekreuzt hat. Bei unvollständigem Markieren der restlichen drei Antworten erhielt der Teilnehmer null Punkte.

Bei Frage 8 „Was sind typische Auslösefaktoren für eine Nebennierenkrise?“ wurden alle Antwortmöglichkeiten als richtig gewertet, hier konnten also fünf Punkte erreicht werden. Wurde nur ein Teil der Antwortmöglichkeiten markiert, erhielt der Teilnehmer die entsprechend geringere Punktzahl.

Bei den restlichen Fragen des Teils II war jeweils nur eine Antwort als richtig zu werten. Wurde diese angekreuzt, erhielt der Patient einen Punkt, falls nicht, erhielt er null Punkte.

### **2.6 Statistische Auswertung**

Die deskriptive und statistische Auswertung wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics 24 und 25 durchgeführt. Für die graphische Darstellung in den Abbildungen wurde die Software GraphPad Prism 7 verwendet.

Am Anfang wurde die gesamte Kohorte in zwei Gruppen eingeteilt (siehe Abbildung 9). Zur Gruppe 1 gehörten alle eingeschlossenen Patienten, zur Gruppe 2 nur diejenigen, von denen alle drei FB vollständig bearbeitet vorlagen. So wurde für Fragestellungen, die sich mit der Zeit vor der Schulung, sozusagen dem *Status Quo*, befassten, die Gruppe 1 zur Auswertung herangezogen (Kapitel 3.1). Die Evaluation der Unterschiede über die drei Zeitpunkte erfolgte innerhalb der Gruppe 2.

Die Auswertung der Gesamtpunktzahlen und Teilpunktzahlen („Allgemein und Dosis“ und „Notfallmanagement“), die in jedem FB im Wissensteil (siehe Kapitel 2.5.3) erreicht

## 2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

wurden, erfolgte zunächst deskriptiv mit Berechnung der Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD), Mediane, Minima und Maxima. Die statistische Analyse der *Scores* über die drei Zeitpunkte wurde mit einer einfaktoriellem Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung und Bonferroni-Korrektur umgesetzt.

Außerdem wurde das Kollektiv (hier: Gruppe 2) bzgl. fünf verschiedener Gesichtspunkte in Untergruppen aufgeteilt, die hinsichtlich der durchschnittlich erreichten Gesamtpunktzahlen verglichen wurden. Es wurde gesplittet nach: Geschlecht, Alter (getrennt am Median), NNI Genese (primär/sekundär/tertiär), Krankheitsdauer (kurz: < 1 Jahr/mittellang: 1-10 Jahre/sehr lang: > 10 Jahre) und aufgetretene NNK in der Vergangenheit (ja/nein). Die Analyse der Unterschiede zwischen Männern und Frauen, den beiden Altersgruppen sowie zwischen Patienten mit und ohne NNK in der Anamnese erfolgte mittels t-Test für unabhängige Stichproben. Bei der Analyse von Unterschieden in Abhängigkeit von NNI Genese und Krankheitsdauer kam die *One-Way*-ANOVA zum Einsatz. Nach Überprüfung der Varianzgleichheit mittels Levene-Test wurde die Bonferroni- (bei angenommener Varianzgleichheit) bzw. Welch-Test und Dunnett-T3-Korrektur (bei nicht angenommener Varianzgleichheit) angewendet. Um die Haupteffekte von Geschlecht, Alter, Genese der NNI, Krankheitsdauer und NNK im Krankheitsverlauf vor Schulung sowie Interaktionseffekte dieser Variablen auf die Gesamtpunktzahl zu überprüfen, erfolgte ergänzend eine mehrfaktorielle ANOVA. Nur bei der mehrfaktoriellen ANOVA wurden hinsichtlich der Genese der NNI lediglich die Untergruppen „primär“ und „sekundär“ herangezogen sowie das Kollektiv bzgl. der Krankheitsdauer in zwei Untergruppen (Krankheitsdauer  $\leq$  10 Jahre oder  $>$  10 Jahre) eingeteilt. Die detaillierte Betrachtung der Gesamtpunktzahlen der einzelnen Schulungszentren erfolgte deskriptiv mit Berechnung der M/SD. Des Weiteren wurde die Gesamtpunktzahl mit dem Alter, der Krankheitsdauer und der Anzahl an vor Schulung bereits vorgekommenen NNK nach Pearson korreliert.

Ferner wurden die einzelnen Fragen hinsichtlich der Häufigkeiten der richtigen Antworten untersucht. So war zum einen eine Darlegung der Fragen möglich, die am häufigsten richtig und am häufigsten falsch beantwortet wurden. Zum anderen wurde geklärt, bei welchen Fragen der Anstieg der Häufigkeiten der richtigen Lösungen nach der

Schulung im Vergleich zu davor bzw. bei welchen Fragen der Abfall der Häufigkeiten 6-9 Monate nach Schulung im Vergleich zu direkt nach Schulung am stärksten war.

Für die Fragen zur subjektiven Einschätzung einer Problematik, die auf einer Skala von 1 (sehr gut bzw. sehr sicher) bis 5 (sehr schlecht bzw. unsicher) beantwortet werden konnten, wurden ebenfalls M, SD und Mediane berechnet. Die Unterschiede zwischen den drei Zeitpunkten (FB 1, 2 und 3) wurden mittels ANOVA mit Messwiederholung, die Unterschiede zwischen den fünf Untergruppen (Geschlecht, Alter, NNI Genese, Krankheitsdauer und NNK in der Vergangenheit) zu den einzelnen Zeitpunkten mittels t-Test und *One-way*-ANOVA untersucht (Test auf Varianzgleichheit und Korrektur-Tests wie oben beschrieben). Zusätzlich wurden hier die Häufigkeiten der Antwortmöglichkeiten bezogen auf das Gesamtkollektiv ermittelt.

Kategorische Daten wurden ebenfalls zunächst deskriptiv (inklusive Analyse der Untergruppen Geschlecht, Alter, NNI Genese, Krankheitsdauer und NNK in der Vergangenheit) ausgewertet. Die statistische Signifikanz wurde mittels Exaktem Test nach Fisher (bei Gruppengrößen von  $n < 5$ ) oder Chi-Quadrat-Test (bei Gruppengrößen von  $n \geq 5$ ) berechnet.

Um binäre bzw. kategorische Daten longitudinal (mit Messwiederholung) zu untersuchen, wurde die *Generalized-Estimating-Equations-Analyse* (GEE-Analyse) angewendet.

Ein Ergebnis wurde als statistisch signifikant eingeschätzt, wenn  $p < 0,05$  war. Im Folgenden sind in den Abbildungen die Signifikanzen zum Teil vereinfacht mit Stern-Symbolen dargestellt. Dabei gilt in allen Fällen folgende Legende:

\*\*\*  $p \leq 0,001$ , \*\*  $p \leq 0,01$ , \*  $p \leq 0,05$ .

### 2.7 Datenschutz

Alle Patienten wurden im Vorfeld ausführlich durch eine einheitliche schriftliche Patienteninformation über die Studie und Verwendung der Daten aufgeklärt. Sie hatten genügend Bedenkzeit und konnten ggf. aufgetretene Fragen mit den entsprechenden Schulungsleitern besprechen. Die Einverständniserklärung wurde vom teilnehmenden Patienten sowie vom Schulungsleiter vor Beginn der Veranstaltung unterzeichnet.

## 2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

Kopien der FB und Einverständniserklärungen aller externen Schulungszentren wurden per Post oder elektronisch an das primäre Studienzentrum in Würzburg übermittelt, dort überprüft und aufbewahrt. Die Originale der Dokumente verblieben an jedem Schulungszentrum vor Ort. Allen Teilnehmern wurde sowohl eine Zentrums-interne als auch eine Zentrums-übergreifende Studien-Identifikationsnummer zugewiesen. Rückschluss auf die Namen der Patienten konnten die jeweiligen Schulungskordinatoren der Zentren für ihre eigenen Patienten sowie die Studienkoordinatoren in Würzburg für das gesamte Kollektiv ziehen. Die von den Teilnehmern handschriftlich ausgefüllten FB wurden manuell unter Verwendung einer Microsoft Excel-Datenbank digitalisiert. Die Speicherung sowie Auswertung der Daten erfolgte pseudonymisiert. Die Teilnahme konnte durch die Patienten jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen werden.

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 Zusammensetzung und Charakteristik der eingeschlossenen Patienten

#### 3.1.1 Anzahlen und Merkmale

Wie in Abbildung 9 dargestellt, wurde das Gesamtkollektiv zur Auswertung in zwei Gruppen eingeteilt. Der Gruppe 1 gehören alle eingeschlossenen Patienten an. Hier liegen mindestens FB 1 und 2 vor, nicht aber zwingend auch der FB 3. Die Gruppe 2 ist als Untergruppe anzusehen, hier liegen von allen Patienten alle FB vor. Somit gehören alle Personen der Gruppe 2 auch der Gruppe 1 an, jedoch nicht umgekehrt. Die Gruppe 1 wurde in erster Linie für die Auswertungen der Fragen zum bisherigen Krankheitsverlauf herangezogen. Das Kollektiv der Gruppe 2 wurde vor allem für die longitudinalen Analysen bzw. Auswertungen mit Messwiederholungen und deren Unteranalysen genutzt.



Abbildung 9: Aufteilung des Gesamtkollektivs in Gruppen. Gruppe 1: Von diesen Personen liegen mindestens FB 1 und 2 vor, nicht aber zwingend auch der letzte FB (6-9 Monate nach Schulung); n = 526. Gruppe 2: Die Personen innerhalb der Gruppe 1, von denen alle drei FB bearbeitet wurden; n = 399.

### 3 ERGEBNISSE

In den Tabellen 7 und 8 sind die Charakteristika beider Gruppen dargestellt. Es zeigt sich, dass in beiden Gruppen die Mehrheit der Teilnehmer zum einen weiblich war, und zum anderen an einer sekundären Form der NNI litt. Das mittlere Alter lag in beiden Gruppen bei 55 Jahren, die mittlere Krankheitsdauer bei sechs Jahren.

In Abbildung 10 ist die Anzahl der pro Zentrum eingeschlossenen Patienten aufgelistet.

Tabelle 7: Patientencharakteristika der Gruppe 1 (n = 526).

		<b>Gesamt</b>	<b>männlich</b>	<b>weiblich</b>
<b>Genese der NNI</b>	primär	<b>214</b>	67	147
	sekundär	<b>293</b>	141	152
	tertiär	<b>14</b>	3	11
	nicht bekannt	<b>5</b>	1	4
	<b>Gesamt</b>	<b>526</b>	<b>212</b>	<b>314</b>
<b>Alter in Jahren</b> Median (Spannweite)		<b>55 (18-85)</b>	<b>58 (18-84)</b>	<b>54 (18-85)</b>
<b>Krankheitsdauer in Jahren</b> Median (Spannweite)		<b>6 (0-64)</b>	<b>5 (0-48)</b>	<b>6 (0-64)</b>

Tabelle 8: Patientencharakteristika der Gruppe 2 (n = 399).

		<b>Gesamt</b>	<b>männlich</b>	<b>weiblich</b>
<b>Genese der Insuffizienz</b>	primär	<b>163</b>	47	116
	sekundär	<b>225</b>	113	112
	tertiär	<b>7</b>	2	5
	nicht bekannt	<b>4</b>	1	3
	<b>Gesamt</b>	<b>399</b>	<b>163</b>	<b>236</b>
<b>Alter in Jahren</b> Median (Spannweite)		<b>55 (18-85)</b>	<b>58 (19-81)</b>	<b>54 (18-85)</b>
<b>Krankheitsdauer in Jahren</b> Median (Spannweite)		<b>6 (0-64)</b>	<b>5 (0-41)</b>	<b>6 (0-64)</b>



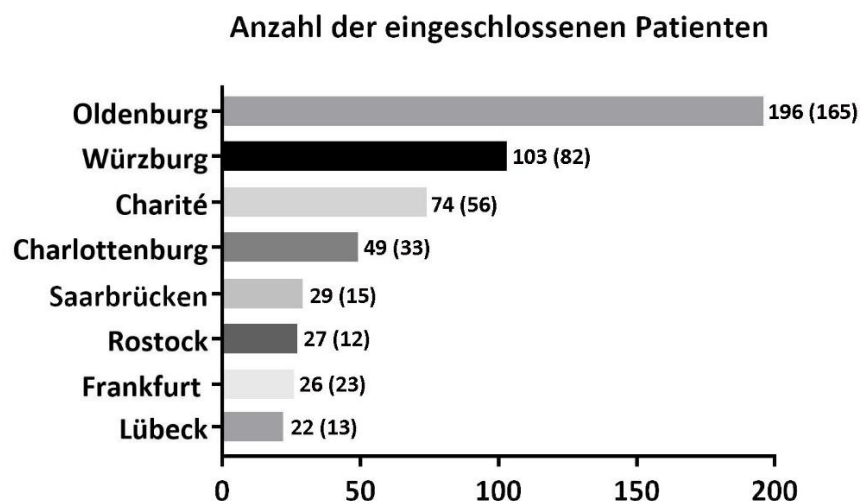


Abbildung 10: Anzahl der eingeschlossenen Patienten, aufgeteilt nach Zentrum. Angabe der n-Zahlen für Patientengruppe 1 (n = 526) sowie der Patientengruppe 2 (n = 399) in Klammern.

### 3.1.2 Bisheriger Umgang mit der Erkrankung Nebenniereninsuffizienz

Die Frage „Wie gut kommen Sie mit Ihrer NNI zurecht?“ in FB 1 wurde von 16,7 % mit „sehr gut“ und von 42,4 % mit „gut“ beantwortet. 32,5 % kommen nach eigenen Angaben nur „befriedigend“, 6,2 % „schlecht“ und 2,2 % „sehr schlecht“ mit der Erkrankung zurecht (Abbildung 11a). Durchschnittlich wurde diese Frage (auf einer Skala von 1 = sehr gut bis 5 = sehr schlecht) mit  $2,6 \pm 0,9$  beantwortet. Diese Angaben beziehen sich auf eine Gesamtanzahl von n = 502, die durch 24 Fälle, in denen die Frage nicht oder nicht eindeutig beantwortet wurde, zustande kommt.

20,8 % gaben an, die eigene HC-Dosis niemals eigenständig zu erhöhen. Dagegen gaben 19,6 % an, die Dosis mehr als einmal wöchentlich, 27,7 % einmal im Monat und 31,9 % weniger als einmal pro Monat anzupassen (Abbildung 11b). Diese Prozentangaben beziehen sich auf eine Gesamtanzahl von n = 495 (n = 31 fehlende Angaben).

### 3 ERGEBNISSE

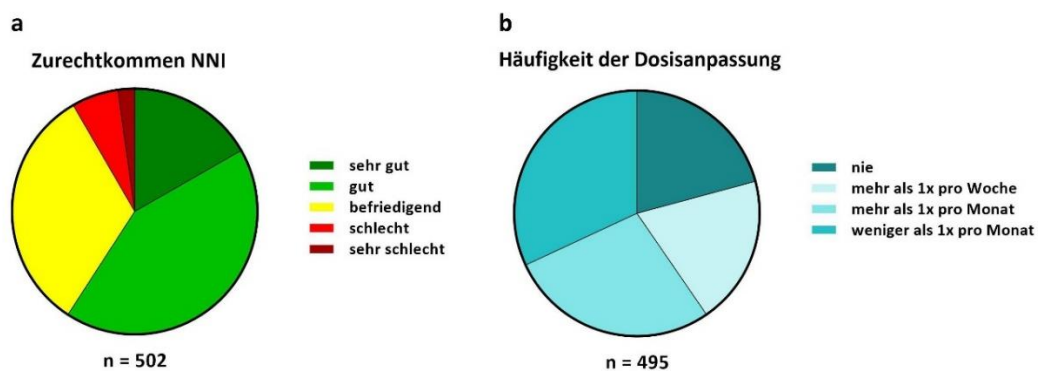


Abbildung 11: Graphische Darstellung der Ergebnisse zu den Fragen "Wie gut kommen Sie mit Ihrer NNI zurecht?" (a) und "Wie häufig erhöhen Sie Ihre tägliche Dosis "Cortison" (z.B. aufgrund von Infekten oder bei besonders anstrengenden Ereignissen)?" (b). Jeweils Analyse der Patientengruppe 1 (n = 526); die abweichenden Fallzahlen ergeben sich aus fehlenden Angaben.

Hinsichtlich des Zurechtkommens mit der NNI konnten signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen sowie zwischen den Gruppen zur Krankheitsdauer nachgewiesen werden. Der Vergleich der Untergruppen „Geschlecht“ ergab, dass Männer subjektiv signifikant besser mit ihrer Erkrankung zurechtkommen als Frauen (Tabelle 9). Männer lagen auf der Skala von 1 bis 5 durchschnittlich bei  $2,2 \pm 0,8$ , Frauen bei  $2,5 \pm 0,9$  ( $p = 0,002$ ; Tabelle 9). Beim Vergleich der Untergruppen „Krankheitsdauer“ konnte gezeigt werden, dass die Patienten, die schon zehn Jahre oder länger an einer NNI erkrankt waren, nach eigenen Angaben am besten damit zurechtkamen. Sie beantworteten die Frage durchschnittlich mit  $2,0 \pm 0,8$ . Kürzlich erstdiagnostizierte Patienten (Krankheitsdauer kürzer als ein Jahr) beantworteten die Frage durchschnittlich mit  $2,6 \pm 0,9$ , Patienten mit einer Krankheitsdauer zwischen einem und zehn Jahren mit  $2,4 \pm 0,9$ . Es zeigt sich mittels *One-way-ANOVA* ein signifikanter Unterschied mit  $p < 0,001$ . Die bei fehlender Varianzgleichheit Dunnett-T3-korrigierten Post-Hoc-Tests verdeutlichen, dass diese Signifikanz jeweils aus signifikanten Unterschieden zwischen Patienten mit kurzer und sehr langer ( $p < 0,001$ ), und zwischen Patienten mit mittellanger und sehr langer Krankheitsdauer ( $p < 0,001$ ) resultiert (Tabelle 10). Die Betrachtung der Untergruppen „Alter“, „Genese der NNI“ und „NNK in der Anamnese“ ergab keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Frage „Zurechtkommen mit der Erkrankung“.

### 3 ERGEBNISSE

Tabelle 9: Unterschiede zwischen Männern (m) und Frauen (w) in der Frage „Wie kommen Sie mit Ihrer NNI zurecht?“, Analyse der Gruppe 1 (n = 502; n = 24 fehlende Angaben). Häufigkeitsverteilung („1 = sehr gut“ bis „5 = sehr schlecht“) sowie diesbezüglicher Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD). Berechnung des p-Wertes mittels t-Test für unabhängige Variablen.

FB 1									
Gruppe	n	1	2	3	4	5	M	SD	
m	Anzahl	202	37	101	53	9	2	2,2	0,8
	in %	100	18,3	50,0	26,2	4,5	1,0		
w	Anzahl	300	47	112	110	22	9	2,5	0,9
	in %	100	15,7	37,3	36,7	7,3	3,0		
p-Wert		0,002							

Tabelle 10: Unterschiede zwischen kurzer, mittlerer und langer Krankheitsdauer in der Frage „Wie kommen Sie mit Ihrer NNI zurecht?“, Analyse der Gruppe 1 (n = 498 bzw. n = 28 fehlende Werte). Der hier angegebene p-Wert errechnet sich mittels One-Way-ANOVA (Welch-Test). Angabe der Häufigkeitsverteilung mit diesbezüglichem Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) sowie der Dunnnett-T3-korrigierten Mehrfachvergleiche.

FB 1									
Gruppe	n	1	2	3	4	5	M	SD	
< 1 a	Anzahl	168	14	67	65	14	8	2,6	0,9
	in %	100	8,3	39,9	38,7	8,3	4,8		
1-10 a	Anzahl	160	21	68	56	13	2	2,4	0,9
	in %	100	13,1	42,5	35,0	8,1	1,3		
> 10 a	Anzahl	170	49	77	39	4	1	2,0	0,8
	in %	100	28,8	45,3	22,9	2,4	0,6		
p-Wert		< 0,001							
Dunnnett-T3-korrigierte Post-Hoc-Tests (Mehrfachvergleiche)									
Gruppe Krankheitsdauer 1		Gruppe Krankheitsdauer 2		p-Wert					
< 1 a		1-10 a		0,144					
		> 10 a		< 0,001					
1-10 a		< 1 a		0,144					
		> 10 a		< 0,001					
> 10 a		< 1 a		< 0,001					
		1-10 a		< 0,001					

Der Vergleich der Untergruppen bzgl. der Häufigkeit der eigenständigen HC-Dosisanpassung erbrachte in allen fünf Bereichen signifikante Unterschiede, die mit den entsprechenden Anzahlen der Angaben in den Tabellen 11 bis 15 aufgeführt sind.

### 3 ERGEBNISSE

Tabelle 11: Unterschiede zwischen Männern (m) und Frauen (w) in der Frage „Wie häufig erhöhen Sie Ihre tägliche Dosis „Cortison“ (z. B. aufgrund von Infekten oder bei besonders anstrengenden Ereignissen)?“, Analyse der Gruppe 1 (n = 495; n = 31 fehlende Angaben). Der hier angegebene p-Wert errechnet sich mittels Chi-Quadrat-Test.

FB 1						
Gruppe	n		nie	> 1x/Woche	> 1x/Monat	< 1x/Monat
m	Anzahl	198	48	39	38	73
	in %	100	24,2	19,7	19,2	36,9
w	Anzahl	297	55	58	99	85
	in %	100	18,5	19,5	33,3	28,6
p-Wert		0,005				

Tabelle 12: Unterschiede zwischen den Altersgruppen bzgl. der Frage „Wie häufig erhöhen Sie Ihre tägliche Dosis „Cortison“ (z. B. aufgrund von Infekten oder bei besonders anstrengenden Ereignissen)?“, Analyse der Gruppe 1 (n = 495; n = 31 fehlende Angaben). Der hier angegebene p-Wert errechnet sich mittels Chi-Quadrat-Test.

FB 1						
Gruppe	n		nie	> 1x/Woche	> 1x/Monat	< 1x/Monat
≤ 55a	Anzahl	265	41	52	84	88
	in %	100	15,5	19,6	31,7	33,2
> 55a	Anzahl	230	62	45	53	70
	in %	100	27,0	19,6	23,0	30,4
p-Wert		0,010				

Tabelle 13: Unterschiede zwischen den Patienten mit primärer, sekundärer und tertiärer NNI bzgl. der Frage „Wie häufig erhöhen Sie Ihre tägliche Dosis „Cortison“ (z. B. aufgrund von Infekten oder bei besonders anstrengenden Ereignissen)?“, Analyse der Gruppe 1 (n = 490; n = 36 fehlende Angaben). Der hier angegebene p-Wert errechnet sich mittels Exaktem Test nach Fisher.

FB 1						
Gruppe	n		nie	> 1x/Woche	> 1x/Monat	< 1x/Monat
primär	Anzahl	202	27	45	62	68
	in %	100	13,4	22,3	30,7	33,7
sekundär	Anzahl	277	72	47	70	88
	in %	100	26,0	17,0	25,3	31,8
tertiär	Anzahl	11	2	4	5	0
	in %	100	18,2	36,4	45,5	0
p-Wert		0,001				

### 3 ERGEBNISSE

Tabelle 14: Unterschiede zwischen den Patienten mit kurzer, mittellanger und sehr langer Krankheitsdauer bzgl. der Frage „Wie häufig erhöhen Sie Ihre tägliche Dosis „Cortison“ (z. B. aufgrund von Infekten oder bei besonders anstrengenden Ereignissen)?“, Analyse der Gruppe 1 (n = 491; n = 35 fehlende Angaben). Der hier angegebene p-Wert errechnet sich mittels Chi-Quadrat-Test.

FB 1						
Gruppe	n		nie	> 1x/Woche	> 1x/Monat	< 1x/Monat
< 10 a	Anzahl	149	49	28	42	30
	in %	100	32,9	18,8	28,2	20,1
1-10 a	Anzahl	170	33	42	44	51
	in %	100	19,4	24,7	25,9	30,0
> 10 a	Anzahl	172	19	27	51	75
	in %	100	11,0	15,7	29,7	43,6
p-Wert		< 0,001				

Tabelle 15: Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne NNK in der Vergangenheit bzgl. der Frage „Wie häufig erhöhen Sie Ihre tägliche Dosis „Cortison“ (z. B. aufgrund von Infekten oder bei besonders anstrengenden Ereignissen)?“, Analyse der Gruppe 1 (n = 396; n = 130 fehlende oder nicht plausible Angaben). Der hier angegebene p-Wert errechnet sich mittels Chi-Quadrat-Test.

FB 1						
Gruppe	n		nie	> 1x/Woche	> 1x/Monat	< 1x/Monat
mit NNK	Anzahl	117	6	23	43	45
	in %	100	5,1	19,7	36,8	38,5
ohne NNK	Anzahl	279	73	53	75	78
	in %	100	26,2	19,0	26,9	28,0
p-Wert		< 0,001				

Die Frage, ob im bisherigen Krankheitsverlauf bereits eine Schulung zur Eigeninjektion von HC erfolgt sei, wurde von n = 516 beantwortet. 13,8 % der Patienten (n = 71) gaben an bereits geschult worden zu sein, 86,2 % (n = 445) hingegen noch nie (Abbildung 12a). In diesem Zusammenhang wurde außerdem die selbst eingeschätzte Sicherheit der Patienten bzgl. der Eigeninjektion im Unterschied zwischen vorher geschulten und nicht geschulten Patienten betrachtet (Abbildung 12b). Auf einer Skala von 1 (sehr sicher) bis 5 (unsicher) beantworteten zuvor geschulte Patienten die Frage durchschnittlich mit  $2,8 \pm 1,2$ , nie zuvor geschulte Patienten dagegen mit  $4,2 \pm 1,1$  ( $p < 0,001$ ).

### 3 ERGEBNISSE

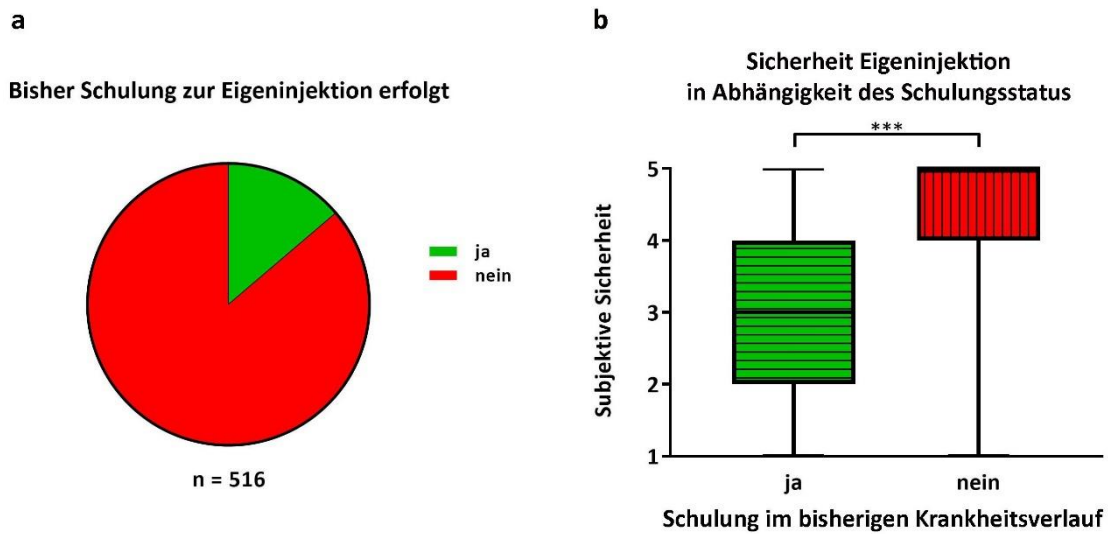


Abbildung 12: Ergebnisse zur Frage „Ist im bisherigen Krankheitsverlauf eine Schulung zur Eigeninjektion (Selbstverabreichung) von HC in den Muskel erfolgt?“ (a) sowie die dazugehörigen Angaben zur Sicherheit bezüglich der Eigeninjektion in FB 1 (b; 1 = sehr sicher bis 5 = unsicher). Berücksichtigung der Patientengruppe 1 mit n = 10 fehlenden Angaben, daher hier n = 516 (\*\*\*)  $p < 0,001$ ).

Fünf Patienten gaben an, die Eigeninjektion in der Vergangenheit schon einmal durchgeführt zu haben. Drei davon (60 %) seien nach eigenen Angaben im Vorfeld zum Thema „Eigeninjektion“ geschult worden.

70,7 % der zuvor nicht geschulten sowie 65,0 % der zuvor geschulten Patienten gaben an, sich eine Eigeninjektion im Notfall zuzutrauen ( $p = 0,449$ ).

### 3.1.3 Subjektives Einschränkungsgefühl in Berufs- und Privatleben

34,6 % der Patienten (n = 176) fühlten sich durch die NNI im Berufsleben, 67,7 % (n = 348) im Privatleben eingeschränkt. 38,0 % (n = 193) gaben an, nicht berufstätig zu sein (Abbildung 13a und b).

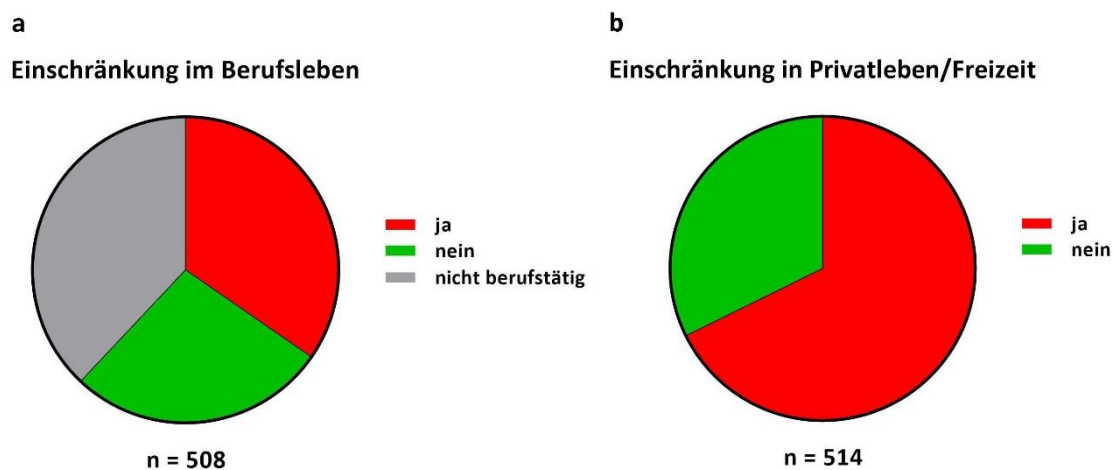


Abbildung 13: Subjektives Einschränkungsgefühl in Berufs- und Privatleben durch die vorliegende NNI, Analyse der Gruppe 1 (die von n = 526 abweichenden n-Zahlen ergeben sich aus fehlenden Angaben).

Bei Beleuchtung der Untergruppen in Bezug auf die Frage nach einer Einschränkung im Berufsleben fiel ein signifikanter Unterschied im Bereich der Krankheitsdauer auf (Tabelle 16), nicht jedoch zwischen Männern und Frauen, den Altersklassen, der Genese der NNI oder den Gruppen bzgl. NNK in der Vergangenheit. Im Gegensatz dazu konnten bei der Frage nach einer Einschränkung im Privatleben signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen, zwischen den Gruppen der Krankheitsdauer sowie zwischen den Gruppen bzgl. NNK in der Anamnese gefunden werden (Tabellen 17 bis 19), nicht jedoch zwischen den Altersklassen und bzgl. der Genese der NNI.

### 3 ERGEBNISSE

Tabelle 16: Unterschiede zwischen den Gruppen zur Krankheitsdauer bzgl. des subjektiven Einschränkungsempfindens durch die NNI im Berufsleben, Analyse der Gruppe 1 (n = 315; nicht Berufstätige sowie fehlende Werte [insgesamt n = 211] wurden nicht in die Analyse einbezogen). Der hier angegebene p-Wert errechnet sich mittels Chi-Quadrat-Test.

FB 1				
	n		ja	nein
< 1 a	Anzahl	97	63	34
	in %	100	64,9	35,1
1-10 a	Anzahl	103	64	39
	in %	100	62,1	37,9
> 10 a	Anzahl	115	49	66
	in %	100	42,6	57,4
p-Wert		0,001		

Tabelle 17: Unterschiede zwischen Männern (m) und Frauen (w) bzgl. des subjektiven Einschränkungsempfindens durch die NNI im Privatleben, Analyse der Gruppe 1 (n = 514; fehlende Werte n = 12). Der hier angegebene p-Wert errechnet sich mittels Chi-Quadrat-Test.

FB 1				
	n		ja	nein
m	Anzahl	208	122	86
	in %	100	58,7	41,3
w	Anzahl	306	226	80
	in %	100	73,9	26,1
p-Wert		< 0,001		

Tabelle 18: Unterschiede zwischen den Gruppen zur Krankheitsdauer bzgl. des subjektiven Einschränkungsempfindens durch die NNI im Privatleben, Analyse der Gruppe 1 (n = 510; fehlende Werte n = 16). Der hier angegebene p-Wert errechnet sich mittels Chi-Quadrat-Test.

FB 1				
	n		ja	nein
< 1 a	Anzahl	171	120	51
	in %	100	70,2	29,8
1-10 a	Anzahl	167	122	45
	in %	100	73,1	26,9
> 10 a	Anzahl	172	102	70
	in %	100	59,3	40,7
p-Wert		0,017		



### 3 ERGEBNISSE

Tabelle 19: Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne NNK in der Vergangenheit bzgl. des subjektiven Einschränkungsempfindens durch die NNI im Privatleben, Analyse der Gruppe 1 (n = 404; fehlende oder nicht plausible Angaben n = 122). Der hier angegebene p-Wert errechnet sich mittels Chi-Quadrat-Test.

FB 1				
	n		ja	nein
mit NNK	Anzahl	120	96	24
	in %	100	80,0	20,0
ohne NNK	Anzahl	284	177	107
	in %	100	62,3	37,7
p-Wert		0,001		

Wie in Abbildung 14 dargestellt, stellte vor allem die verminderte Belastbarkeit einen Grund für das subjektive Einschränkungsempfinden sowohl im Berufs- als auch im Privatleben dar. Seltener wurde die Angst vor NNK als Ursache für die empfundene Einschränkung angegeben. Als weitere Gründe wurden vor allem die Einnahme bzw. der Umgang mit den Medikamenten, Antriebslosigkeit, Konzentrationsschwäche, Müdigkeit, psychische Probleme, Einschränkung in sportlichen Hobbys und während Auslandsreisen, Muskelschmerzen, unzureichende Information und Angst vor lebenslangen Komplikationen sowie Einschränkungen in Partnerschaft und Sexualleben genannt.

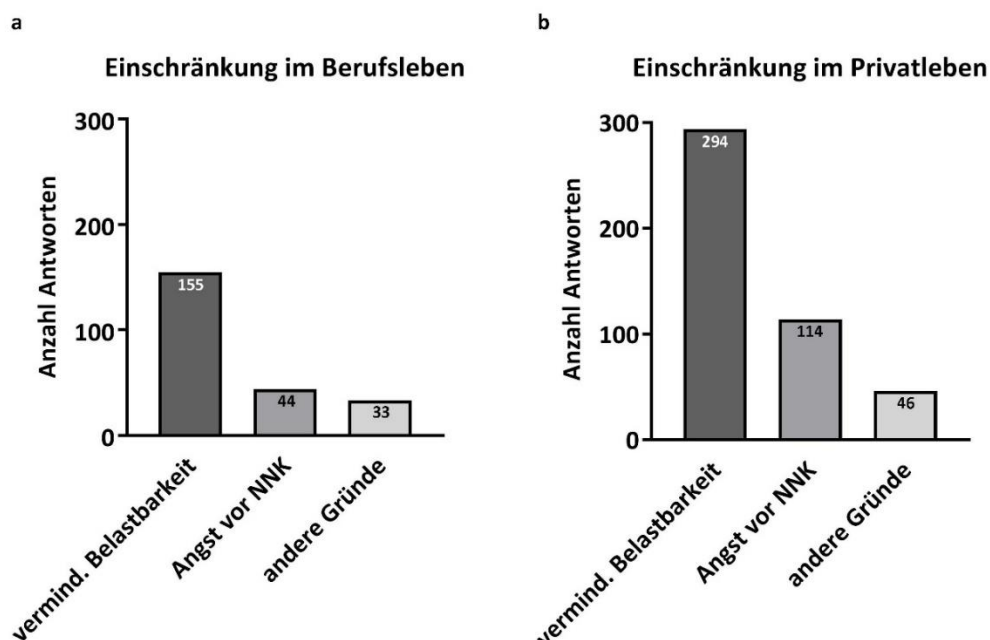


Abbildung 14: Gründe für ein subjektives Einschränkungsempfinden in Berufs- oder Privatleben, Mehrfachantwort möglich.

### 3.1.4 Vorhandensein von Notfallausweis sowie Notfallset

84,2 % der Menschen ( $n = 436$ ) besaßen bereits vor Schulung einen Notfallausweis, 49,2 % ( $n = 256$ ) ein Notfallset (Abbildung 15a und b).

Bei Betrachtung der Untergruppen ergaben sich in Bezug auf das Vorhandensein eines Notfallausweises zwischen den Gruppen der Genese der NNI sowie zwischen Patienten mit und ohne NNK in der Vergangenheit signifikante Unterschiede (Tabellen 20 und 21), nicht jedoch in den Untergruppen „Geschlecht“, „Alter“ und „Krankheitsdauer“. Demgegenüber ließen sich bzgl. des Vorhandenseins eines Notfallsets signifikante Unterschiede in den Untergruppen „Geschlecht“, „Alter“, „Genese der NNI“ und „NNK in der Vergangenheit“ nachweisen, die in den Tabellen 22 bis 25 dargestellt sind. Zwischen den Gruppen der Krankheitsdauer wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Besitzes eines Notfallsets gefunden.

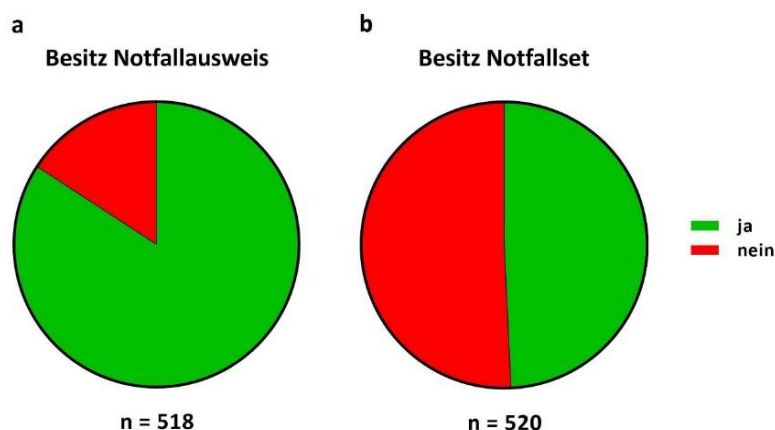


Abbildung 15: Besitz von Notfallausweis (a) bzw. Notfallset (b) vor Schulung (in der Schulung wurde jeder Teilnehmer mit entsprechendem Material ausgestattet), Analyse der Patientengruppe 1. Die von  $n = 526$  abweichenden  $n$ -Zahlen ergeben sich durch fehlende Angaben.

### 3 ERGEBNISSE

Tabelle 20: Unterschiede zwischen Patienten mit primärer, sekundärer und tertiärer NNI bzgl. des Vorhandenseins eines Notfallausweises vor Schulung, Analyse der Patientengruppe 1 (n = 513; fehlende Werte n = 13). Der hier angegebene p-Wert errechnet sich mittels Exaktem Test nach Fisher.

FB 1				
Gruppe	n		ja	nein
primär	Anzahl	212	187	25
	in %	100	88,2	11,8
sekundär	Anzahl	287	231	56
	in %	100	80,5	19,5
tertiär	Anzahl	14	13	1
	in %	100	92,9	7,1
p-Wert		0,050		

Tabelle 21: Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne NNK in der Vergangenheit bzgl. des Vorhandenseins eines Notfallausweises vor Schulung, Analyse der Patientengruppe 1 (n = 407; n = 119 fehlende oder nicht plausible Werte). Der hier angegebene p-Wert errechnet sich mittels Chi-Quadrat-Test.

FB 1				
Gruppe	n		ja	nein
mit NNK	Anzahl	119	114	5
	in %	100	95,8	4,2
ohne NNK	Anzahl	288	236	52
	in %	100	81,9	18,1
p-Wert		< 0,001		

Tabelle 22: Unterschiede zwischen Männern (m) und Frauen (w) bzgl. des Vorhandenseins eines Notfallsets vor Schulung, Analyse der Gruppe 1 (n = 520, fehlende Angaben n = 6). Der hier angegebene p-Wert errechnet sich mittels Chi-Quadrat-Test.

FB 1				
Gruppe	n		ja	nein
m	Anzahl	209	83	126
	in %	100	39,7	60,3
w	Anzahl	311	173	138
	in %	100	55,6	44,4
p-Wert		< 0,001		

### 3 ERGEBNISSE

Tabelle 23: Unterschiede zwischen den Altersklassen bzgl. des Vorhandenseins eines Notfallsets vor Schulung, Analyse der Gruppe 1 (n = 520, fehlende Angaben n= 6). Der hier angegebene p-Wert errechnet sich mittels Chi-Quadrat-Test.

FB 1				
Gruppe	n		ja	nein
≤ 55 a	Anzahl	275	155	120
	in %	100	56,4	43,6
> 55 a	Anzahl	245	101	144
	in %	100	41,2	58,8
p-Wert		0,001		

Tabelle 24: Unterschiede zwischen Patienten mit primärer, sekundärer und tertiärer NNI bzgl. des Vorhandenseins eines Notfallsets vor Schulung, Analyse der Gruppe 1 (n = 515, fehlende Werte n = 11). Der hier angegebene p-Wert errechnet sich mittels Exaktem Test nach Fisher.

FB 1				
Gruppe	n		ja	nein
primär	Anzahl	213	124	89
	in %	100	58,2	41,8
sekundär	Anzahl	288	117	171
	in %	100	40,6	59,4
tertiär	Anzahl	14	12	2
	in %	100	85,7	14,3
p-Wert		< 0,001		

Tabelle 25: Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne NNK in der Vergangenheit bzgl. des Vorhandenseins eines Notfallsets vor Schulung, Analyse der Gruppe 1 (n = 409; n = 117 fehlende oder nicht plausible Werte). Der hier angegebene p-Wert errechnet sich mittels Exaktem Test nach Fisher.

FB 1				
Gruppe	n		ja	nein
mit NNK	Anzahl	119	79	40
	in %	100	66,4	33,6
ohne NNK	Anzahl	290	129	161
	in %	100	44,5	55,5
p-Wert		< 0,001		

#### 3.1.5 Auftreten von Nebennierenkrisen im bisherigen Verlauf

In den Analysen der bisher aufgetretenen NNK mussten die n-Zahlen aus folgenden Gründen korrigiert werden: Im FB war die NNK eindeutig definiert als „akute, starke Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Cortisol-Mangelzustand und

### 3 ERGEBNISSE

Notwendigkeit der „Cortisongabe“ als Spritze/Infusion, z. B. bei Infekten“. Zum Teil wurde von Patienten die Frage nach bisherigen NNK mit „ja“ beantwortet, gleichzeitig aber vorher im FB verneint, dass in der Vergangenheit jemals ein parenteraler Cortisol-Bedarf bestanden hat. Streng genommen schließt sich dies definitionsgemäß aus. Aufgrund dessen wurde eine Plausibilitätsanalyse durchgeführt, in der die Daten auf ebendiese Unstimmigkeit überprüft wurden. So mussten in allen betreffenden Untersuchungen die Antworten in 82 Fällen für ungültig erklärt und demnach ausgeschlossen werden. Durch zusätzlich fehlende Angaben entstehen die relativ niedrigen n-Zahlen.

Zwei Drittel (66,6 %, n = 277) der Patienten gaben an, noch nie Cortison in Form einer Spritze oder Infusion erhalten zu haben; 15,4 % (n = 64) benötigten dies bereits einmal, 4,6 % (n = 19) zweimal, 4,1 % (n = 17) dreimal, 4,8 % (n = 20) viermal und 4,6 % (n = 19) sogar häufiger als viermal (Abbildung 16a). Nur 3,6 % der Patienten mit parenteralem Cortison-Bedarf in der Vergangenheit (n = 5) führten nach eigenen Angaben auch eine Eigeninjektion durch (Abbildung 16b).

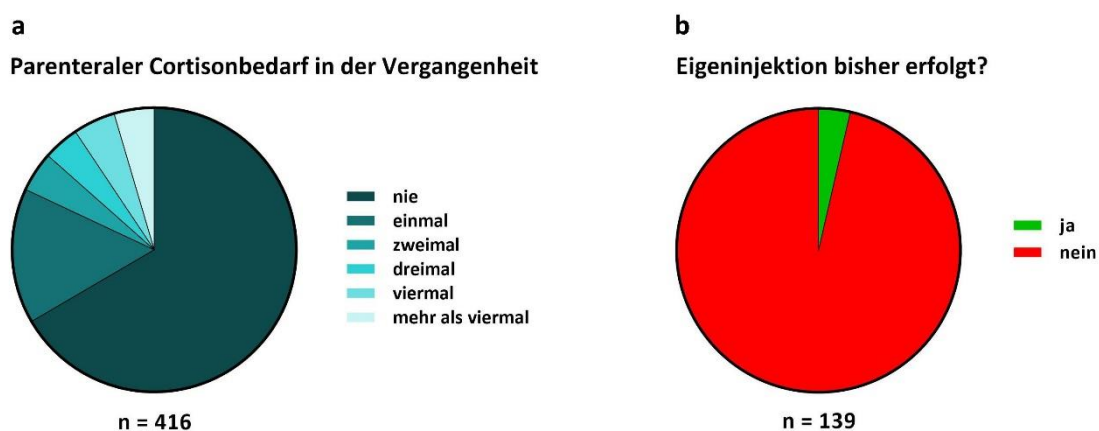


Abbildung 16: **a** Parenteraler Cortisonbedarf in der Vergangenheit, Analyse der Gruppe 1 (nach Plausibilitätsanalyse und durch fehlende Angaben reduzierte Fallzahl: n = 416). **b** Eigeninjektion im bisherigen Krankheitsverlauf (n = 139 Patienten mit parenteralem Cortisonbedarf in der Vergangenheit).

29,1 % (n = 120) gaben an, bereits eine oder mehrere NNK erlitten zu haben (Abbildung 17a). Die von den Patienten angegebenen, NNK auslösenden Ursachen sind in Abbildung 17b aufgelistet. Unter dem Punkt „sonstige Ursache“ wurden die folgenden genannt: vor Diagnosestellung bzw. Manifestation, allergische Reaktionen, andere Infektionen und

### 3 ERGEBNISSE

Sepsis, medizinische Eingriffe wie Koloskopie oder Stenteinlage, Schlafmangel und Reisen mit Zeitverschiebung.

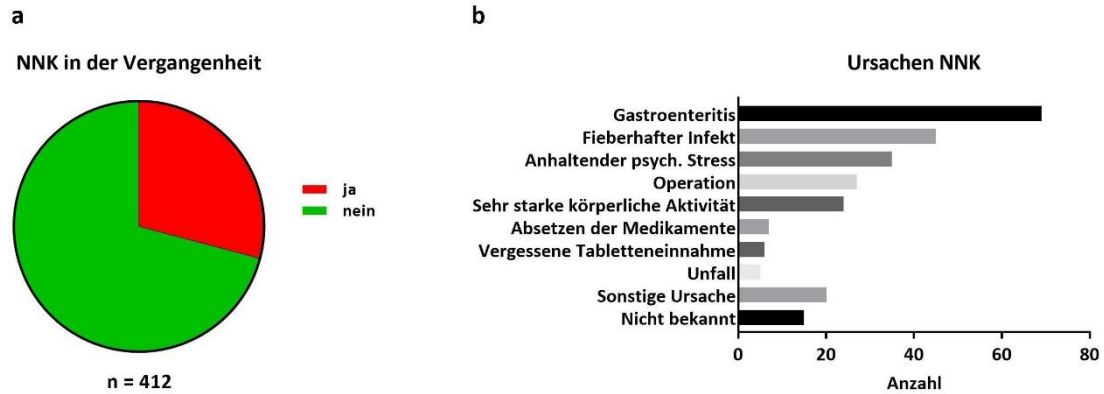


Abbildung 17: **a** Anzahl der Patienten, die im bisherigen Verlauf eine NNK erlitten haben (nach Plausibilitätsanalyse und durch fehlende Angaben reduzierte Fallzahl: n = 412). **b** Ursachen für NNK im bisherigen Krankheitsverlauf, Mehrfachantwort möglich.

In Bezug auf in der Vergangenheit aufgetretene NNK konnten in den Untergruppen „Geschlecht“, „Genese der NNI“ und „Krankheitsdauer“ signifikante Unterschiede erfasst werden. Diese sind in den Tabellen 26 bis 28 dargestellt.

Tabelle 26: Unterschiede zwischen Männern (m) und Frauen (w) bezüglich der Prävalenz an NNK in der Vergangenheit (Analyse der Patientengruppe 1, n = 412 nach Plausibilitätsprüfung und aufgrund von fehlenden Angaben). Der hier angegebene p-Wert errechnet sich mittels Chi-Quadrat-Test.

FB 1				
Gruppe	n		ja	nein
m	Anzahl	172	34	138
	in %	100	19,8	80,2
w	Anzahl	240	86	154
	in %	100	35,8	64,2
p-Wert		≤ 0,001		

### 3 ERGEBNISSE

Tabelle 27: Unterschiede zwischen Patienten mit primärer, sekundärer und tertiärer NNI bezüglich der Prävalenz an NNK in der Vergangenheit (Analyse der Gruppe 1, n = 407 nach Plausibilitätsprüfung und aufgrund von fehlenden Angaben). Berechnung des p-Werts mittels Exaktem Test nach Fisher.

FB 1				
Gruppe	n		ja	nein
primär	Anzahl	165	60	105
	in %	100	36,4	63,6
sekundär	Anzahl	231	52	179
	in %	100	22,5	77,5
tertiär	Anzahl	11	5	6
	in %	100	45,5	54,5
p-Wert		0,004		

Tabelle 28: Unterschiede zwischen den Gruppen zur Krankheitsdauer bezüglich der Prävalenz an NNK in der Vergangenheit (Analyse der Gruppe 1, n = 408 nach Plausibilitätsprüfung und aufgrund von fehlenden Angaben). Berechnung des p-Werts mittels Chi-Quadrat-Test.

FB 1				
Gruppe	n		ja	nein
< 1 a	Anzahl	139	24	115
	in %	100	17,3	82,7
1-10 a	Anzahl	134	36	98
	in %	100	26,9	73,1
> 10 a	Anzahl	135	58	77
	in %	100	43,0	57,0
p-Wert		≤ 0,001		

## 3.2 Entwicklung des Wissensstandes

### 3.2.1 Gesamt- und Teilpunktzahlen

Da innerhalb der Gruppe 1 nicht bei allen Patienten der dritte FB vorlag, konnten hier lediglich die Gesamtpunktzahlen, die zu den ersten beiden Zeitpunkten erreicht wurden, verglichen werden (Abbildung 18b). Ein signifikanter ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg der Punktzahlen kurz nach der Schulung im Vergleich zu vorher konnte verzeichnet werden. Während die Patienten zum Zeitpunkt 1 (FB 1) durchschnittlich  $17,4 \pm 7,0$  Punkte erreichten, waren es zu Zeitpunkt 2 (FB 2) durchschnittlich  $23,0 \pm 4,2$  Punkte. In der Abbildung 18a ist die Analyse der Gruppe 2 und damit die Entwicklung über einen Zeitraum von 6-9 Monaten dargestellt. Es konnten signifikante Unterschiede zwischen Zeitpunkt 1 und 2 sowie zwischen Zeitpunkt 1 und 3 (jeweils  $p \leq 0,001$ ), nicht aber zwischen den beiden

### 3 ERGEBNISSE

Zeitpunkten nach Schulung (FB 2 und 3) festgestellt werden. Die Gesamtpunktzahl betrug im ersten FB durchschnittlich  $17,4 \pm 7,1$ , im zweiten FB  $23,0 \pm 4,2$  und im dritten FB  $22,6 \pm 4,1$ .

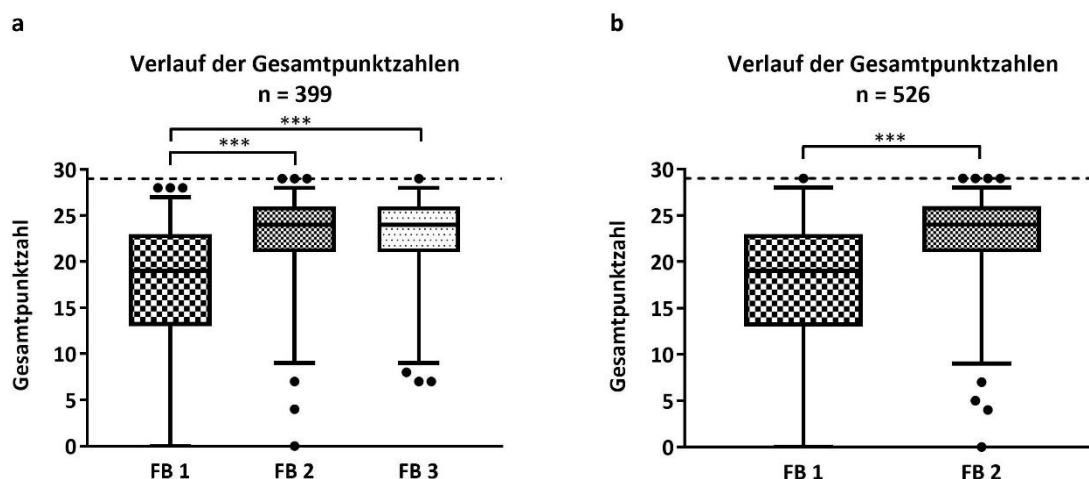


Abbildung 18: Entwicklung der Gesamtpunktzahlen über die drei Zeitpunkte vor, direkt nach und 6-9 Monate nach Schulung (FB 1, 2 und 3), Darstellung der Gruppe 1 (b) und 2 (a). Die Kästen (Boxes) zeigen die 25.-75. Perzentile, die Antennen (Whiskers) die 1.-99. Perzentile an. Dies gilt für alle folgenden ähnlichen Abbildungen, sofern nicht anders angegeben. Die Medianen sind durch die Linien innerhalb der Kästen markiert. Die Höchstpunktzahl von 29 Punkten ist durch die gestrichelte Linie gekennzeichnet. Die Berechnung der p-Werte erfolgte mittels ANOVA mit Messwiederholung (\*\*\* p < 0,001).

In Abbildung 19a ist die Entwicklung der Punktzahlen zum Thema „Allgemein und Dosis“ zu sehen. Ähnlich wie auch in der Auswertung aller Fragen konnten signifikante Unterschiede zwischen Zeitpunkt 1 und 2 und zwischen Zeitpunkt 1 und 3 festgestellt werden (jeweils  $p \leq 0,001$ ), nicht jedoch zwischen Zeitpunkt 2 und 3. Bei einer maximalen Punktzahl von 19 erreichten die Patienten vor der Schulung durchschnittlich  $10,8 \pm 4,9$ , direkt nach der Schulung  $14,3 \pm 3,1$  und 6-9 Monate nach der Schulung  $14,0 \pm 3,1$  Punkte. Ähnliche Resultate ergab die Auswertung der Fragen zum Thema „Notfallmanagement“. Auch hier gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten 1 und 2 sowie 1 und 3, keine signifikanten Unterschiede zwischen Zeitpunkt 2 und 3. Bei einer maximal zu erreichenden Punktzahl von 10 erzielten die Teilnehmer im ersten FB durchschnittlich  $6,7 \pm 2,8$ , im zweiten FB  $8,7 \pm 1,7$  und im dritten FB  $8,6 \pm 1,6$  Punkte (Abbildung 19b). Die Entwicklung der Gesamtpunktzahlen innerhalb der einzelnen Zentren ist in Abbildung 20 graphisch dargestellt. Die genauen Werte für M/SD sind in Tabelle 29 zu finden.



### 3 ERGEBNISSE

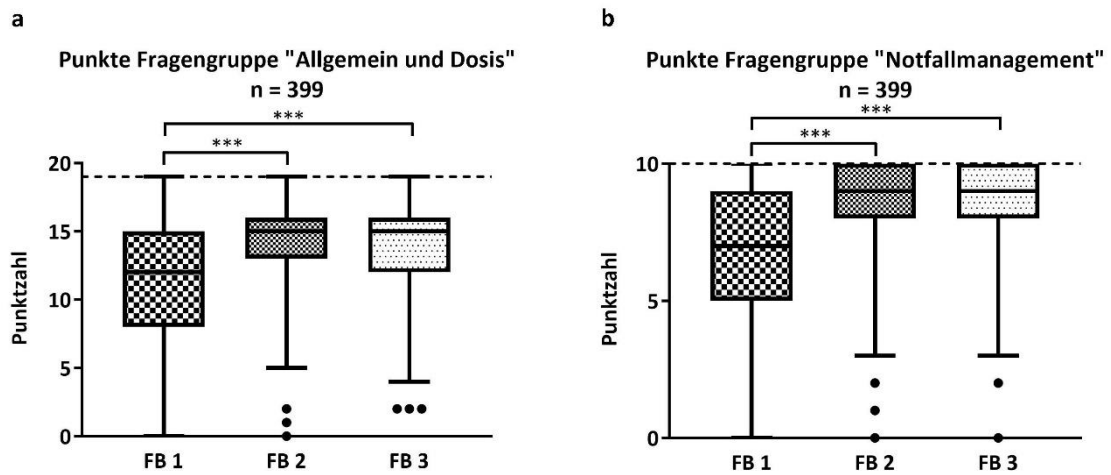


Abbildung 19: Entwicklung der Teilpunktzahlen über die drei Zeitpunkte vor, direkt nach und 6-9 Monate nach Schulung (FB 1, 2 und 3). **a** Fragengruppe zu Grundlagen der NNI und Dosisanpassung. Maximal zu erreichende Teilpunktzahl: 19 Punkte (gestrichelte Linie). **b** Fragengruppe zu NNK und Notfallmanagement. Maximal zu erreichende Teilpunktzahl: 10 Punkte (gestrichelte Linie). Berechnung der p-Werte jeweils mittels ANOVA mit Messwiederholung (\*\*\*)  $p < 0,001$ .

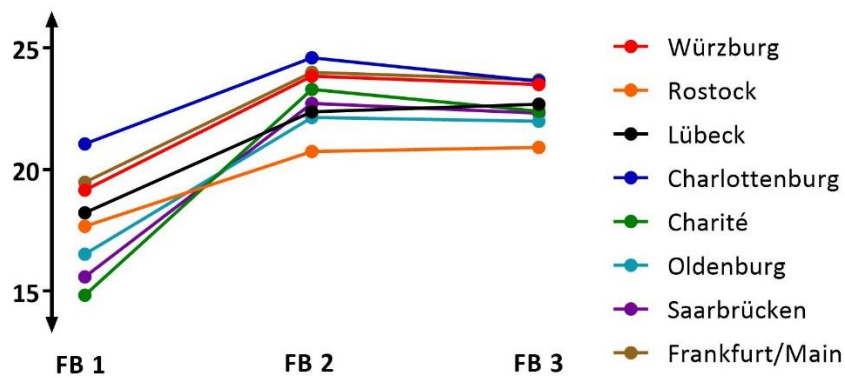


Abbildung 20: Durchschnittliche Gesamtpunktzahlverläufe der einzelnen Zentren über die drei Zeitpunkte vor, direkt nach und 6-9 Monate nach Schulung (FB 1, 2 und 3). Analyse der Gruppe 2 ( $n = 399$ ). Der Übersicht halber wurde hier auf die zusätzliche graphische Darstellung der Standardabweichungen verzichtet.

### 3 ERGEBNISSE

Tabelle 29: Gesamtpunktzahlen der einzelnen Zentren mit Angabe der Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD). Analyse der Gruppe 2 (n = 399).

Zentrum	FB 1		FB 2		FB 3	
	M	SD	M	SD	M	SD
<b>Würzburg</b> n = 82	19,2	6,3	23,9	4,1	23,5	3,5
<b>Rostock</b> n = 12	17,7	7,0	20,8	6,5	20,9	6,4
<b>Lübeck</b> n = 13	18,2	3,9	22,4	3,4	22,7	3,4
<b>Charlottenburg</b> n = 33	21,1	5,4	24,6	3,3	23,6	4,4
<b>Charité</b> n = 56	14,8	8,3	23,3	4,5	22,4	4,2
<b>Oldenburg</b> n = 165	16,5	7,1	22,2	4,1	22,0	4,1
<b>Saarbrücken</b> n = 15	15,6	8,0	22,7	4,9	22,3	4,4
<b>Frankfurt/Main</b> n = 23	19,5	6,3	24,0	2,3	23,7	2,6

#### 3.2.2 Unterschiede zwischen Männern und Frauen

Im ersten FB erreichten Frauen signifikant höhere Punktzahlen als Männer ( $18,6 \pm 6,8$  im Vergleich zu  $15,8 \pm 7,3$ ;  $p < 0,001$ ). Direkt nach der Schulung (FB 2) konnte kein signifikanter Unterschied mehr nachgewiesen werden (durchschnittliche Gesamtpunktzahl  $23,3 \pm 4,4$  bei Frauen im Vergleich zu  $22,5 \pm 3,9$  bei Männern). Nach 6-9 Monaten (FB 3) gab es erneut einen signifikanten Unterschied: Männer erreichten durchschnittlich  $22,1 \pm 3,7$  Punkte, Frauen  $23,0 \pm 4,3$  ( $p = 0,033$ ). Dies ist in Abbildung 21a, b und c dargestellt. In der multifaktoriellen Analyse ließ sich lediglich im ersten FB, nicht aber zu den beiden Zeitpunkten nach der Schulung ein signifikanter Haupteffekt des Geschlechts auf die Gesamtpunktzahl mit höheren Werten bei Frauen herausstellen ( $F = 4,087$ ,  $p = 0,044$ ). Im dritten FB wurden signifikante Interaktionseffekte jeweils zwischen dem Geschlecht und dem Alter ( $F = 11,661$ ,  $p < 0,001$ ), der NNI Genese ( $F = 8,064$ ;  $p < 0,001$ ) und NNK in der Vergangenheit ( $F = 3,921$ ,  $p = 0,021$ ) dokumentiert. Die Entwicklung der Gesamtpunktzahlen über die Zeitpunkte entspricht bei beiden Geschlechtern jeweils dem Verlauf aller Patienten (signifikanter Unterschied zwischen

### 3 ERGEBNISSE

jeweils FB 1 und 2 und FB 1 und 3 mit  $p < 0,001$ , kein signifikanter Unterschied zwischen FB 2 und 3).

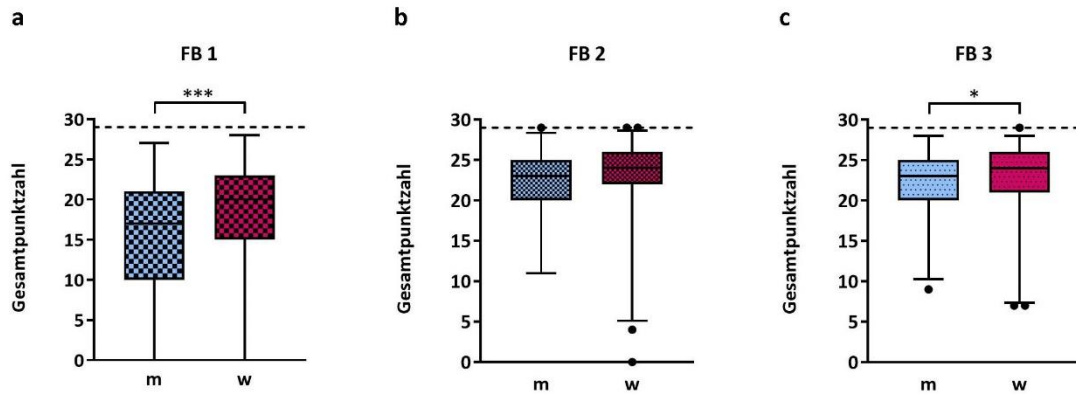


Abbildung 21: Unterschiede der Gesamtpunktzahl zwischen Männern (m) und Frauen (w) zu den einzelnen drei Zeitpunkten (a FB 1 b FB 2 c FB 3). Die Höchstpunktzahl von 29 Punkten ist durch die gestrichelte Linie gekennzeichnet. Analyse der Gruppe 2 (Männer:  $n = 163$ , Frauen:  $n = 236$ ) mit Berechnung der  $p$ -Werte mittels  $t$ -Test für unabhängige Stichproben (\*\* $p < 0,001$ ; \*  $p < 0,05$ ).

#### 3.2.3 Unterschiede zwischen Altersklassen

Bei Trennung der Teilnehmer in jüngere und ältere Patienten geteilt am Median fiel auf, dass die jüngeren Patienten zu allen Zeitpunkten signifikant höhere Gesamtpunktzahlen erreichten als die älteren (FB 1:  $19,6 \pm 6,1$  im Vergleich zu  $15,2 \pm 7,4$ ; FB 2:  $24,4 \pm 3,0$  im Vergleich zu  $21,5 \pm 4,7$ ; FB 3:  $23,8 \pm 3,3$  im Vergleich zu  $21,3 \pm 4,4$ ; jeweils  $p < 0,001$ ). Diese Resultate sind in Abbildung 22a, b und c dargestellt. Auch in der multivariaten Analyse wurde zu allen drei Zeitpunkten ein signifikanter Haupteffekt des Alters auf die Gesamtpunktzahl mit höheren Werten bei jüngeren Patienten nachgewiesen ( $F = 25,285$  in FB 1;  $F = 44,047$  in FB 2;  $F = 19,660$  in FB 3; jeweils  $p < 0,001$ ).

### 3 ERGEBNISSE

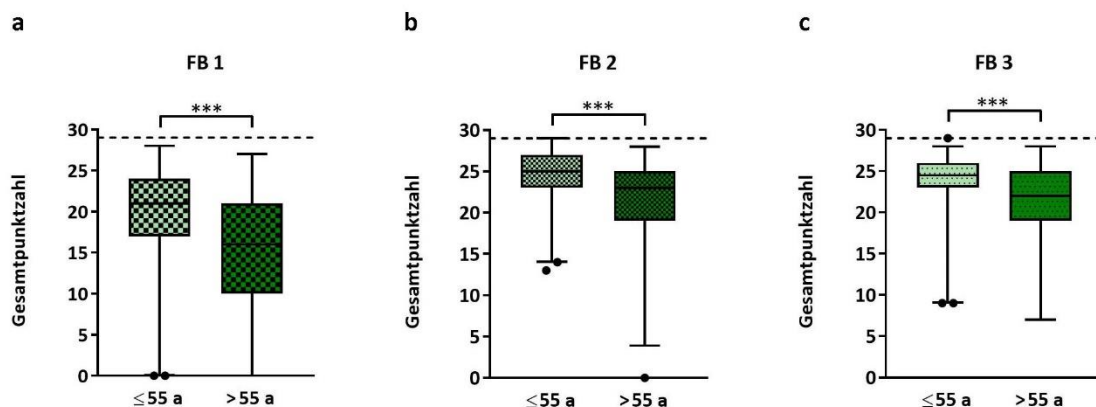


Abbildung 22: Unterschiede der Gesamtpunktzahlen zwischen jüngeren und älteren Patienten (Altersgruppen am Median getrennt) zu den einzelnen Zeitpunkten. Die Höchstpunktzahl von 29 Punkten ist durch die gestrichelte Linie gekennzeichnet. Analyse der Gruppe 2 ( $\leq 55$  Jahre:  $n = 202$ ,  $> 55$  Jahre:  $n = 197$ ). Berechnung der  $p$ -Werte mittels  $t$ -Test für unabhängige Stichproben (\*\*\*)  $p < 0,001$ .

Der Verlauf der Gesamtpunktzahlen über 6-9 Monate verhielt sich bei den älteren Teilnehmern exakt gleich dem Verlauf aller Patienten (siehe Abbildung 18a). Bei den Patienten, die jünger als 55 Jahre bzw. 55 Jahre alt waren, ergab sich zusätzlich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten nach der Schulung ( $24,4 \pm 3,0$  in FB 2 im Vergleich zu  $23,8 \pm 3,3$  in FB 3;  $p = 0,011$ ). Dieser ist in Abbildung 23 dargestellt.

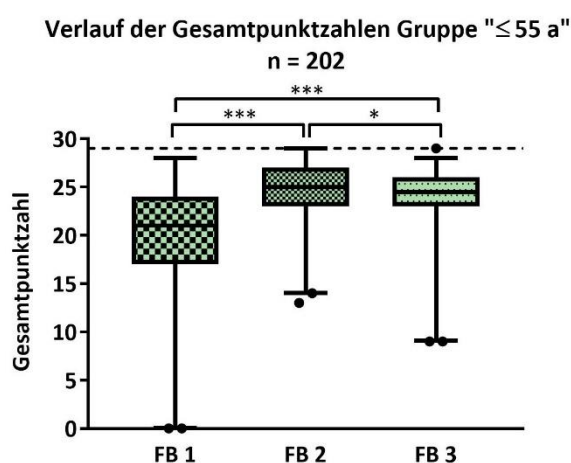


Abbildung 23: Entwicklung der Gesamtpunktzahl bei Teilnehmern, die 55 Jahre alt oder jünger waren ( $n = 202$ ). Die Höchstpunktzahl von 29 Punkten ist durch die gestrichelte Linie gekennzeichnet. Berechnung der  $p$ -Werte mittels ANOVA mit Messwiederholung (\*\*\*)  $p < 0,001$ ; \*  $p < 0,05$ .

#### 3.2.4 Unterschiede je nach Genese der Erkrankung

Zum Zeitpunkt vor der Schulung (FB 1) erreichten Teilnehmer mit einer primären NNI eine durchschnittliche Gesamtpunktzahl von  $20,3 \pm 6,0$ , die Teilnehmer mit sekundärer NNI  $15,3 \pm 7,3$  und Teilnehmer mit tertiärer NNI  $20,7 \pm 3,2$  Punkte. Die *One-Way*-ANOVA mit

### 3 ERGEBNISSE

Dunnett-T3-Korrektur ergab hier signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit primärer und sekundärer Genese ( $p < 0,001$ ) und ebenso zwischen Patienten mit sekundärer und tertiärer Genese ( $p = 0,008$ ; Abbildung 24a). Im zweiten FB erzielten die Patienten aller Untergruppen höhere Gesamtpunktzahlen: Es waren  $24,2 \pm 3,2$  Punkte bei primärer NNI,  $21,9 \pm 4,6$  Punkte bei sekundärer und  $26,6 \pm 1,4$  Punkte bei tertiärer NNI. Dies führte zu signifikanten Unterschieden ( $p < 0,001$ ) jeweils zwischen der Gruppe der primären und sekundären sowie der sekundären und tertiären NNI. Der Unterschied zwischen Patienten mit primärer und tertiärer war ebenfalls signifikant mit  $p = 0,008$  (Abbildung 24b). Zum Zeitpunkt des dritten FB erreichte die Gruppe „primär“  $23,9 \pm 3,2$  Punkte, die Gruppe „sekundär“  $21,6 \pm 4,4$  und die Gruppe „tertiär“  $25,6 \pm 1,5$  Punkte. Daraus ergaben sich signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) jeweils zwischen Patienten mit primärer und sekundärer sowie sekundärer und tertiärer NNI (Abbildung 24c). Auch in der multivariaten Analyse wurde zu allen drei Zeitpunkten ein signifikanter Haupteffekt der NNI Genese auf die Gesamtpunktzahl mit höheren Werten bei primärer NNI nachgewiesen ( $F = 29,910$ ,  $p < 0,001$  in FB 1;  $F = 11,013$ ,  $p = 0,001$  in FB 2;  $F = 14,672$ ,  $p < 0,001$  in FB 3).

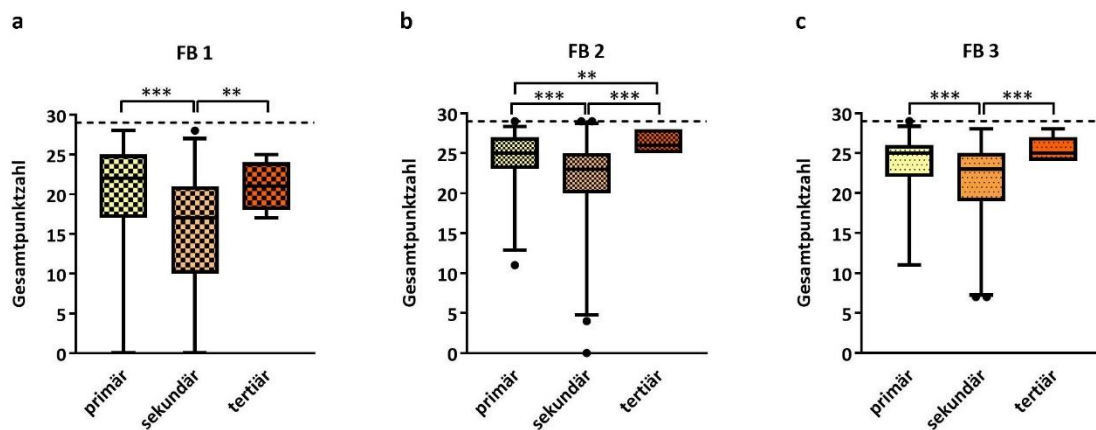


Abbildung 24: Unterschiede der Gesamtpunktzahl zwischen Teilnehmern mit primärer, sekundärer und tertiärer NNI zu den einzelnen Zeitpunkten, Analyse der Gruppe 2 (primär:  $n = 163$ , sekundär:  $n = 225$ , tertiär:  $n = 7$ ). Bei 4 Teilnehmern war die Genese der NNI unbekannt, daher ist hier die Summe abweichend von  $n = 399$ . Die Höchstpunktzahl von 29 Punkten ist durch die gestrichelte Linie gekennzeichnet. Berechnung der p-Werte mittels One-way-ANOVA mit Dunnett-T3-Korrektur (\*\*\*)  $p < 0,001$ ; \*\*)  $p < 0,01$ .

### 3.2.5 Unterschiede je nach Erkrankungsdauer

In Abbildung 25 sind die Unterschiede bzgl. der erreichten Gesamtpunktzahlen in den verschiedenen FB zwischen Patienten mit kurzer (< 1 a), mittlerer (1-10 a) und langer (> 10 a) Krankheitsdauer dargestellt. Zum Zeitpunkt vor der Schulung (FB 1) erreichten Patienten mit kurzer Krankheitsdauer durchschnittlich  $17,2 \pm 7,8$  Punkte, Patienten mit mittlerer Krankheitsdauer  $16,6 \pm 7,3$  Punkte und Patienten mit langer Krankheitsdauer  $18,4 \pm 6,2$  Punkte. Direkt nach der Schulung (FB 2) waren es  $23,2 \pm 4,2$  Punkte bei Teilnehmern mit kurzer,  $22,6 \pm 4,1$  Punkte bei Teilnehmern mit mittlerer, und  $23,1 \pm 4,4$  Punkte bei Teilnehmern mit langer Krankheitsdauer. Im letzten FB erzielten Menschen mit kurzer Krankheitsdauer durchschnittlich  $22,9 \pm 4,0$  Punkte, Menschen mit mittlerer Krankheitsdauer  $22,4 \pm 4,2$  Punkte und Menschen mit langer Krankheitsdauer  $22,5 \pm 3,9$  Punkte. Interessanterweise ergaben sich daraus keinerlei signifikante Unterschiede in Bezug auf die erreichte Gesamtpunktzahl zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Gruppen, trotz stark variierender Dauer der Erkrankung. Auch in der multivariaten Analyse hatte die Krankheitsdauer zu keinem Zeitpunkt einen Haupteffekt auf die Gesamtpunktzahl. Allerdings konnte zum Zeitpunkt vor Schulung (FB 1) ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen der Krankheitsdauer und dem Alter ( $F = 13,030$ ,  $p < 0,001$ ) sowie der NNI Genese ( $F = 16,275$ ,  $p < 0,001$ ) gefunden werden.

Der Verlauf der Gesamtpunktzahlen innerhalb der Untergruppen entspricht dem des Gesamtkollektivs mit hochsignifikanten Unterschieden zwischen FB 1 *versus* FB 2 und FB 1 *versus* FB 3, nicht aber zwischen FB 2 *versus* FB 3.

### 3 ERGEBNISSE

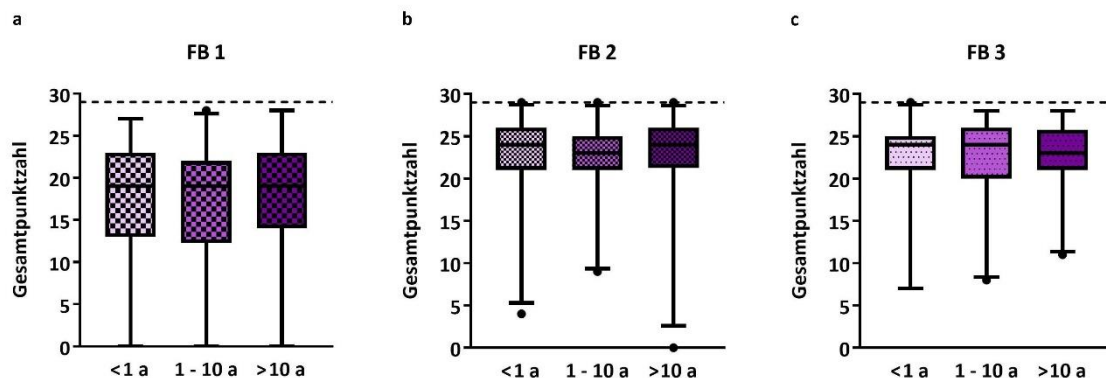


Abbildung 25: Unterschiede der Gesamtpunktzahl zwischen Teilnehmern mit sehr kurzer (< 1a), mittellanger (1-10 a) und sehr langer (> 10 a) Krankheitsdauer (Analyse der Gruppe 2; < 1 a: n = 125, 1-10 a: n = 136, > 10 a: n = 136). Bei 2 Teilnehmern war die Krankheitsdauer unbekannt, daher ist die Summe abweichend von n = 399. Die Höchstpunktzahl (29 Punkte) ist durch die gestrichelte Linie gekennzeichnet. Berechnung der p-Werte mittels One-way-ANOVA.

#### 3.2.6 Unterschiede je nach Auftreten von Nebennierenkrisen in der Anamnese

Bei Einteilung des Kollektivs in Patienten mit und ohne NNK in der Vergangenheit ließen sich in allen FB signifikante Unterschiede nachweisen (Abbildung 26). In FB 1 erreichten Patienten, die nach eigenen Angaben noch keine NNK erlitten haben,  $16,8 \pm 7,2$ , solche mit NNK in der Vergangenheit  $19,9 \pm 6,0$  Punkte ( $p < 0,001$ ). Direkt nach Schulung (FB 2) waren es  $22,7 \pm 4,2$  bei Patienten ohne, und  $24,1 \pm 4,2$  Punkte bei Patienten mit NNK ( $p = 0,007$ ). In FB 3 erzielten die Personen ohne erlebte NNK durchschnittlich  $22,3 \pm 4,1$ , solche mit NNK in der Vergangenheit  $24,0 \pm 3,1$  Punkte ( $p < 0,001$ ). In der multivariaten Analyse wurde lediglich in FB 3 ein signifikanter Haupteffekt von NNK in der Anamnese auf die Gesamtpunktzahl mit höheren Werten bei Patienten mit stattgehabter NNK in der Vergangenheit nachgewiesen ( $F = 7,130$ ,  $p = 0,008$ ). In FB 1 und 2 konnten signifikante Interaktionseffekte zwischen NNK in der Anamnese und NNI Genese ( $F = 16,364$ ,  $p < 0,001$  in FB 1;  $F = 6,529$ ,  $p = 0,002$  in FB 2) sowie dem Alter ( $F = 12,815$ ,  $p < 0,001$  in FB 1;  $F = 22,159$ ,  $p < 0,001$  in FB 2) verifiziert werden. Der Verlauf der Gesamtpunktzahlen innerhalb der beiden Untergruppen entspricht jeweils dem des Gesamtkollektivs mit signifikanten Unterschieden zwischen FB 1 versus FB 2 und FB 1 versus FB 3, nicht aber zwischen FB 2 versus FB 3.

### 3 ERGEBNISSE

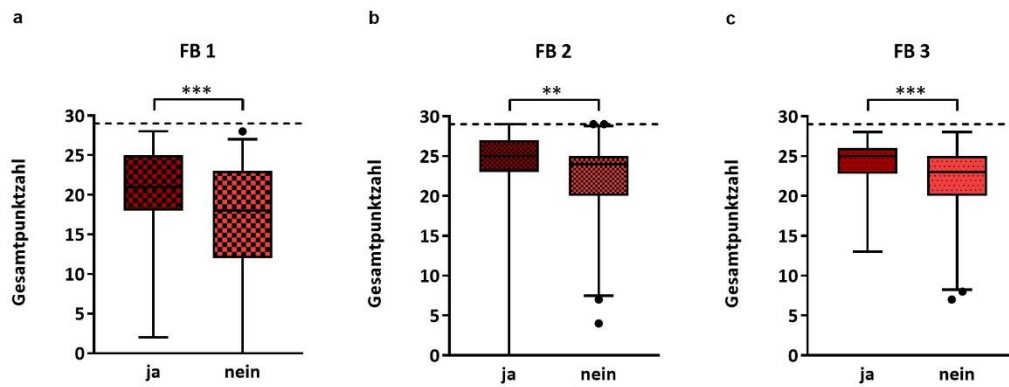


Abbildung 26: Unterschiede der Gesamtpunktzahl zwischen Teilnehmern mit (ja) und ohne NNK (nein) in der Vergangenheit (Analyse der Gruppe 2; ja: n = 90, nein: n = 223). Durch Ausschluss einiger Fälle bei der Plausibilitätsanalyse (siehe Kapitel 3.1.5) und fehlende Angaben entsteht die von n = 399 abweichende Gesamtanzahl. Die Höchstpunktzahl von 29 Punkten ist durch die gestrichelte Linie gekennzeichnet. Berechnung der p-Werte mittels t-Test für unabhängige Stichproben (\*\*\*)  $p < 0,001$ ; \*\*)  $p < 0,01$ .

#### 3.2.7 Korrelationen

Das Alter des Patienten korrelierte zu allen drei Zeitpunkten signifikant negativ mit der erreichten Gesamtpunktzahl (Abbildung 27a, b und c). Je älter der Patient, desto geringer war seine erreichte Punktzahl.

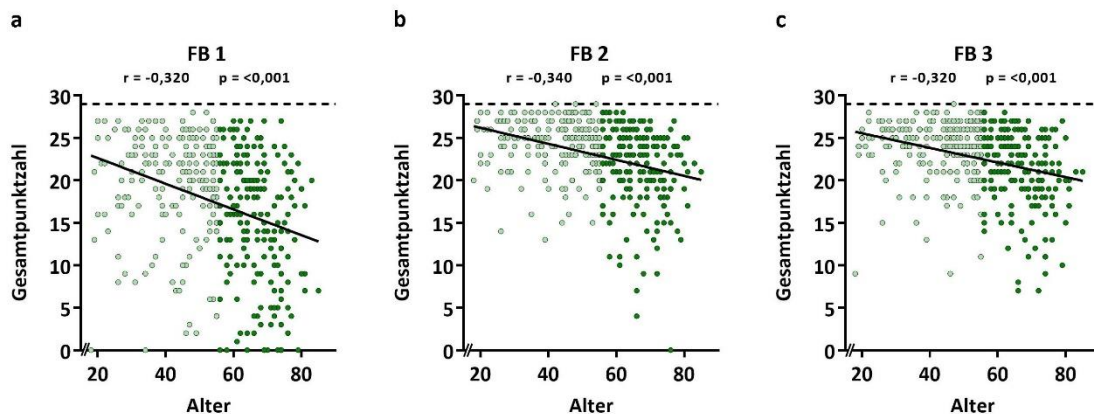


Abbildung 27: Korrelation von Alter und Gesamtpunktzahl **a** vor (FB 1), **b** direkt nach (FB 2) und **c** 6-9 Monate nach (FB 3) Schulung; Analyse der Patientengruppe 2 (n = 399). Korrelation nach Pearson.



### 3 ERGEBNISSE

Die Anzahl der Krankheitsjahre korrelierte lediglich vor der Schulung (FB 1) signifikant positiv mit der erreichten Gesamtpunktzahl (Abbildung 28a). Je länger der Patient schon nebenniereninsuffizient war, desto höhere Punktzahlen erreichte er. Für die beiden untersuchten Zeitpunkte nach der Schulung (FB 2 und 3) konnte dieser Zusammenhang nicht festgestellt werden (Abbildung 28b und c).

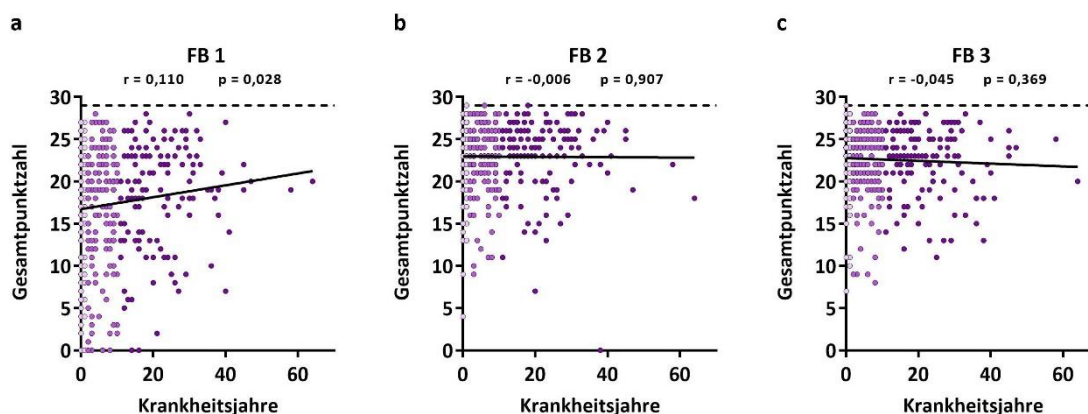


Abbildung 28: Korrelation von Krankheitsdauer und Gesamtpunktzahl **a** vor (FB 1), **b** direkt nach (FB 2) und **c** 6-9 Monate nach (FB 3) Schulung; Analyse der Patientengruppe 2 (n = 399). Korrelation nach Pearson.

Hinsichtlich der Gesamtpunktzahl und der Anzahl an vor der Schulung bereits vorgekommenen NNK konnte in allen drei FB eine signifikant positive Korrelation festgestellt werden (Abbildung 29a, b und c). Je häufiger ein Patient in der Vergangenheit eine NNK erlitten hatte, desto höhere Punktzahlen erreichte er im Wissensteil aller FB.

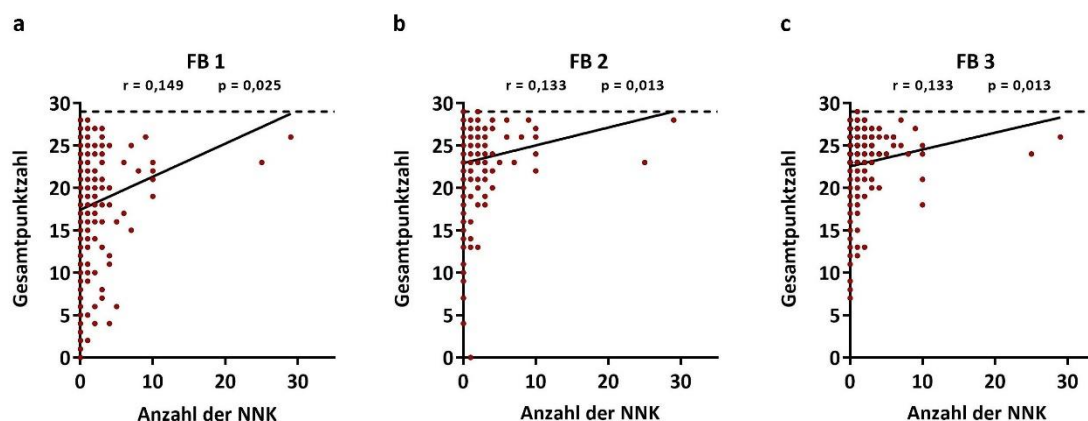


Abbildung 29: Korrelation von Anzahl der NNK und Gesamtpunktzahl **a** vor (FB 1), **b** direkt nach (FB 2) und **c** 6-9 Monate nach (FB 3) Schulung; Analyse der Patientengruppe 2 (n = 399). Korrelation nach Pearson.

### 3.2.8 Fragen mit den besten und schlechtesten Ergebnissen

Zusätzlich wurde jede Frage des Wissensteils für sich betrachtet, um zu untersuchen, ob einzelne davon besonders häufig richtig oder falsch beantwortet wurden. In Abbildung 30 ist dargestellt, wie häufig jede Frage zu den einzelnen Zeitpunkten korrekt beantwortet wurde. Dabei wurde lediglich das Erreichen der für die Frage maximalen Punktzahl (zum Beispiel sechs Punkte bei Frage 1, für die restlichen Fragen siehe auch Kapitel 2.5.3) als „richtig“ gewertet. Falls ein Patient beispielsweise bei Frage 1 nur fünf Punkte erreichte, so fiel er für die Auswertungen dieses Kapitels unter „falsch beantwortet“.

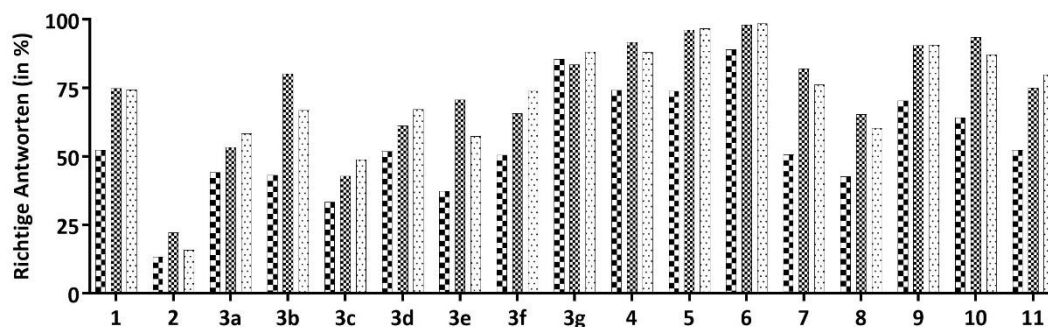


Abbildung 30: Häufigkeiten der richtigen Antworten je nach Frage und Zeitpunkt (die Werte des ersten FB sind grob kariert, die des zweiten fein kariert und die des dritten mit gepunktetem Muster gekennzeichnet), angegeben in Prozent. Analyse der Gruppe 2 (n = 399).

Die sechste Frage („Was ist eine Nebennierenkrise?“) wurde im Durchschnitt am häufigsten richtig beantwortet. Bereits vor der Schulung setzten 89,0 % der Patienten ihr Kreuz an der korrekten Stelle, nach der Schulung waren es (in FB 2 und FB 3)  $\geq 98$  %. Die Frage 5 („Wenn Sie sich bezüglich der Dosisanpassung von Hydrocortison in akuten Belastungssituationen unsicher sind, ...“) und die Frage 3g („Wie passen Sie die Hydrocortison-Dosis an, wenn Sie einen gemütlichen Spaziergang unternehmen?“) belegten mit durchschnittlich 89,0 % und 85,7 % richtigen Antworten die Ränge 2 und 3. In Tabelle 30 sind die genauen Prozentangaben hierzu aufgelistet.

### 3 ERGEBNISSE

Tabelle 30: Prozentualer Anteil der richtig beantworteten Fragen für die drei Fragen (Frage 6,5 und 3g), die im Durchschnitt am häufigsten richtig beantwortet wurden.

Frage	richtige Antworten Durchschnitt (in %)	richtige Antworten (in %) FB 1	richtige Antworten (in %) FB 2	richtige Antworten (in %) FB 3
6	95,2	89,0	98,0	98,5
5	89,0	73,9	96,2	96,7
3g	85,7	85,5	83,5	88,2

Die zweite Frage („Was sind typische Zeichen/Symptome eines Cortisolmangels bei Nebennierenunterfunktion (Mehrfachnennung möglich)?“) wurde mit durchschnittlich nur 17 % richtigen Antworten am häufigsten falsch ausgefüllt. Darauf folgte die Frage 3c („Wie passen Sie die Hydrocortison-Dosis an, wenn Sie zum Zahnarzt gehen und ein kleiner Eingriff mit lokaler Betäubung durchgeführt wird?“) mit im Schnitt 41,7 % richtigen Antworten sowie die Frage 3e („Wie passen Sie die Hydrocortison-Dosis an, wenn Sie an einer schweren Magen-Darm-Virus-Infektion erkrankt sind?“) mit 55,2 % korrekten Lösungen. Die genauen Prozentangaben der einzelnen FB sind in Tabelle 31 aufgeführt.

Tabelle 31: Prozentualer Anteil der richtig beantworteten Fragen für die drei Fragen (2, 3c, 3e), die im Durchschnitt am seltensten richtig beantwortet wurden.

Frage	richtige Antworten Durchschnitt (in %)	richtige Antworten (in %) FB 1	richtige Antworten (in %) FB 2	richtige Antworten (in %) FB 3
2	17,0	13,3	22,1	15,8
3c	41,7	33,3	42,9	48,9
3e	55,2	37,3	70,7	57,5

Des Weiteren wurde untersucht bei welchen der Fragen die Anzahl der richtigen Antworten direkt nach der Schulung im Vergleich zu vor Schulung am stärksten angestiegen ist. Dies ist am deutlichsten der Fall bei Frage 3e („Wie passen Sie die Hydrocortison-Dosis an, wenn Sie an einer schweren Magen-Darm-Virus-Infektion erkrankt sind?“). Hier beantworteten nach der Schulung (FB 2) 70,7 % der Patienten die

### 3 ERGEBNISSE

Frage richtig, was einem Anstieg von 89,5% entspricht). Auch die Fragen 3b („Wie passen Sie die Hydrocortison-Dosis an, wenn Sie an einem grippalen Infekt mit leichtem Fieber erkrankt sind?“) und 2 („Was sind typische Zeichen/Symptome eines Cortisolmangels bei Nebennierenunterfunktion (Mehrfachnennung möglich)?“) wurden nach der Schulung (FB 2) von deutlich mehr Patienten richtig gelöst (Tabelle 32).

*Tabelle 32: Prozentualer Anstieg der richtig beantworteten Fragen für die drei Fragen (3e, 3b und 2) mit dem stärksten Anstieg der richtigen Antworten von Zeitpunkt 1 (vor Schulung) zu Zeitpunkt 2 (direkt nach Schulung).*

Frage	richtige Antworten (in %) FB 1	richtige Antworten (in %) FB 2	Anstieg (in %)
3e	37,3	70,7	89,5
3b	43,1	80,2	86,1
2	13,3	22,1	66,2

Weiter wurde betrachtet, bei welchen Fragen die Anzahl der richtigen Antworten im FB 3 im Vergleich zum FB 2 wieder am stärksten abfiel (Tabelle 33). Beispielsweise wurde die Frage 2 („Was sind typische Zeichen/Symptome eines Cortisolmangels bei Nebennierenunterfunktion (Mehrfachnennung möglich)?“) 6-9 Monate nach der Schulung (FB 3) von 28,5 % weniger Menschen richtig beantwortet als direkt nach der Schulung (FB 2). Die Fragen 3e („Wie passen Sie die Hydrocortison-Dosis an, wenn Sie an einer schweren Magen-Darm-Virus-Infektion erkrankt sind?“) und 3b („Wie passen Sie die Hydrocortison-Dosis an, wenn Sie an einem grippalen Infekt mit leichtem Fieber erkrankt sind?“) wurden jeweils von 18,8 % bzw. 16,16 % weniger Patienten richtig gelöst.

*Tabelle 33: Prozentualer Abfall der richtig beantworteten Fragen für die drei Fragen (2, 3e und 3b) mit dem stärksten Abfall der richtigen Antworten von Zeitpunkt 2 (FB 2, direkt nach Schulung) zu Zeitpunkt 3 (FB 3, 6-9 Monate nach Schulung).*

Frage	richtige Antworten (in %) FB 2	richtige Antworten (in %) FB 3	Abfall (in %)
2	22,1	15,8	28,5
3e	70,7	57,4	18,8
3b	80,2	66,9	16,6

### 3.3 Entwicklung der subjektiven Einschätzungen zum Umgang mit der Erkrankung

#### 3.3.1 Informationsstatus bezüglich Nebenniereninsuffizienz und Anpassung der Substitutionstherapie

Bevor sie an einer Schulung teilgenommen hatten, fühlten sich lediglich 37,8 % der Patienten (n = 148) gut oder sehr gut über die eigene Erkrankung informiert. Direkt im Anschluss an die Schulung waren es im Gegensatz dazu 96,0 % (n = 366). 6-9 Monate nach der Schulung gaben noch 88,9 % der Menschen (n = 342) an, sich sehr gut bzw. gut informiert zu fühlen. Zur Veranschaulichung sind diese Häufigkeiten in Abbildung 31 dargestellt. Im ersten FB beantworteten die Teilnehmer die Frage nach dem „Informationsstatus NNI“ durchschnittlich mit  $2,8 \pm 1,0$ , im zweiten FB mit  $1,4 \pm 0,6$  und im dritten FB mit  $1,8 \pm 0,6$  (Antwortmöglichkeiten „1 = sehr gut“ bis „5 = sehr schlecht“, siehe Tabellen 4 und 5). Wie in Abbildung 32a zu sehen ist, resultiert dies in signifikanten Unterschieden (jeweils  $p < 0,001$ ) zwischen den einzelnen Zeitpunkten (FB 1 im Vergleich zu FB 2 und FB 3, FB 2 im Vergleich zu FB 3).

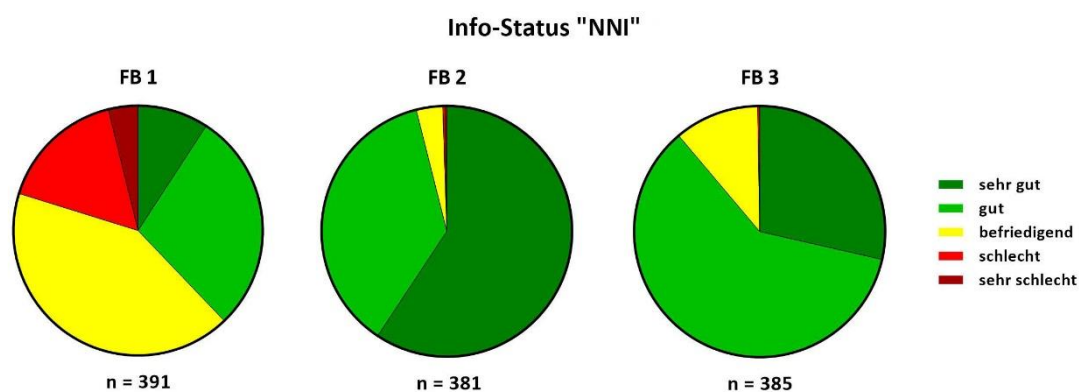


Abbildung 31: Häufigkeiten der Antworten zur Frage „Wie gut fühlen Sie sich über die Erkrankung NNI informiert?“ zu den Zeitpunkten vor (FB 1), direkt nach (FB 2) und 6-9 Monate nach (FB 3) Schulung. Analyse der Gruppe 2. Die von n = 399 abweichenden n-Zahlen ergeben sich durch fehlende Angaben.

Bei Betrachtung der Untergruppen fielen in Bezug auf die Krankheitsdauer zum Zeitpunkt vor der Schulung (FB 1) signifikante Unterschiede auf. Mittels *One-Way-ANOVA* ließ sich ein p-Wert von 0,001 berechnen (Tabelle 34). Mithilfe der Post-Hoc-Tests (mit Bonferroni-Korrektur bei getesteter Varianzgleichheit) ließen sich signifikante

### 3 ERGEBNISSE

Unterschiede zwischen Patienten mit kurzer und langer Krankheitsdauer ( $p = 0,002$ ) und zwischen Patienten mit mittellanger und langer Krankheitsdauer ( $p = 0,013$ ) nachweisen. Menschen mit einer Krankheitsdauer von mehr als zehn Jahren bewerteten ihren subjektiven Informationsstatus mit durchschnittlich  $2,5 \pm 0,9$  demnach besser als Menschen mit kürzerer Krankheitsdauer ( $< 1$  a:  $2,9 \pm 1,0$ ; 1-10 a:  $2,9 \pm 0,9$ ). Außerdem konnte in FB 2 ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne NNK in der Vergangenheit nachgewiesen werden ( $p = 0,021$ ). Bei in der Anamnese aufgetretenen NNK wurde die Frage mit durchschnittlich  $1,3 \pm 0,5$  besser beantwortet, als bei einer Anamnese ohne NNK in der Vergangenheit ( $1,5 \pm 0,6$ ). Die genauen Werte sind in den Tabellen 34 und 35 aufgeführt. In den restlichen Untergruppen („Geschlecht“, „Alter“ und „NNI Genese“) ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Ähnlich fielen die Ergebnisse in der Frage „Wie gut fühlen Sie sich über die Dosisanpassung Ihrer Hormonersatztherapie informiert?“ aus (Abbildung 33). Vor der Schulung gaben 50,4 % der Teilnehmer ( $n = 197$ ) an, sich gut oder sehr gut informiert zu fühlen. Direkt nach der Schulung waren es 95,8 % ( $n = 363$ ), 6-9 Monate nach Schulung 88,2 % ( $n = 339$ ). Im ersten FB beantworteten die Teilnehmer die Frage nach dem „Informationsstatus Dosisanpassung“ durchschnittlich mit  $2,6 \pm 1,0$ , im zweiten FB mit  $1,5 \pm 1,2$  und im dritten FB mit  $1,8 \pm 0,7$  (Antwortmöglichkeiten „1 = sehr gut“ bis „5 = sehr schlecht“). Auch hierbei handelt es sich um signifikante Unterschiede zwischen den drei Zeitpunkten, die in Abbildung 32b graphisch dargestellt wurden (jeweils  $p < 0,001$  beim Unterschied zwischen FB 1 und 2 und zwischen FB 1 und 3,  $p = 0,001$  beim Unterschied zwischen FB 2 und 3).

### 3 ERGEBNISSE

Tabelle 34: Unterschiede zwischen Patienten mit sehr kurzer, mittellanger und sehr langer Krankheitsdauer bezüglich des Informationsstatus zur NNI (Frage: „Wie gut fühlen Sie sich über die Erkrankung NNI informiert?“; Antwortmöglichkeiten von 1 „sehr gut“ bis 5 „sehr schlecht“), Analyse der Gruppe 2. Berechnung der p-Werte mittels One-way-ANOVA mit Fallausschluss Test für Test (fehlende Werte werden nicht berücksichtigt: n = 10 in FB 1, n = 20 in FB 2, n = 16 in FB 3). Angabe der Häufigkeitsverteilung mit diesbezüglichem Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) sowie der Bonferroni-korrigierten Mehrfachvergleiche der Gruppen für die Werte von FB 1.

FB 1									
Gruppe	n		1	2	3	4	5	M	SD
< 1 a	Anzahl	124	8	32	53	23	8	2,9	1,0
	in %	100	6,5	25,8	42,7	18,5	6,5		
1-10 a	Anzahl	133	9	37	55	28	4	2,9	0,9
	in %	100	6,8	27,8	41,4	21,1	3,0		
> 10 a	Anzahl	132	19	43	55	12	3	2,5	0,9
	in %	100	14,4	32,6	41,7	9,1	2,3		
p-Wert		0,001							
Bonferroni-korrigierte Post-Hoc-Tests (Mehrfachvergleiche)									
Gruppe Krankheitsdauer 1			Gruppe Krankheitsdauer 2				p-Wert		
< 1 a			1-10 a				1,000		
			> 10 a				0,002		
1-10 a			< 1 a				1,000		
			> 10 a				0,013		
> 10 a			< 1 a				0,002		
			1-10 a				0,013		
FB 2									
Gruppe	n		1	2	3	4	5	M	SD
< 1 a	Anzahl	123	66	50	6	1	0	1,5	0,6
	in %	100	53,7	40,7	4,9	0,8	0		
1-10 a	Anzahl	130	80	47	3	0	0	1,4	0,5
	in %	100	61,5	36,2	2,3	0	0		
> 10 a	Anzahl	126	79	42	4	0	1	1,4	0,6
	in %	100	62,7	33,3	3,2	0	0,8		
p-Wert		0,240							
FB 3									
Gruppe	n		1	2	3	4	5	M	SD
< 1 a	Anzahl	123	33	72	18	0	0	1,9	0,6
	in %	100	26,8	58,5	14,4	0	0		
1-10 a	Anzahl	133	34	83	15	1	0	1,9	0,6
	in %	100	25,6	62,4	11,3	0,8	0		
> 10 a	Anzahl	127	42	76	9	0	0	1,7	0,6
	in %	100	33,1	59,8	7,1	0	0		
p-Wert		0,129							

### 3 ERGEBNISSE

Tabelle 35: Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne NNK in der Vergangenheit bezüglich des Informationsstatus zur NNI (Frage: „Wie gut fühlen Sie sich über die Erkrankung NNI informiert?“; Antwortmöglichkeiten von 1 „sehr gut“ bis 5 „sehr schlecht“), Analyse der Gruppe 2. Berechnung der p-Werte mittels t-Test für unabhängige Stichproben (fehlende oder nicht plausible Werte werden nicht berücksichtigt: n = 91 in FB 1, n = 103 in FB 2, n = 99 in FB 3). Angabe der Häufigkeitsverteilung mit diesbezüglichem Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD).

FB 1									
Gruppe	n		1	2	3	4	5	M	SD
mit NNK	Anzahl	88	7	32	34	13	2	2,7	0,9
	in %	100	8,0	36,4	38,6	14,8	2,3		
ohne NNK	Anzahl	220	18	66	93	35	8	2,8	0,9
	in %	100	8,2	30,0	42,3	15,9	3,6		
p-Wert		0,405							
FB 2									
Gruppe	n		1	2	3	4	5	M	SD
mit NNK	Anzahl	79	54	25	0	0	0	1,3	0,5
	in %	100	68,4	31,6	0	0	0		
ohne NNK	Anzahl	217	127	79	10	0	1	1,5	0,6
	in %	100	58,5	36,4	4,6	0	0,5		
p-Wert		0,021							
FB 3									
Gruppe	n		1	2	3	4	5	M	SD
mit NNK	Anzahl	84	30	48	6	0	0	1,7	0,6
	in %	100	35,7	57,1	7,1	0	0		
ohne NNK	Anzahl	216	55	138	22	1	0	1,9	0,6
	in %	100	25,5	63,9	10,2	0,5	0		
p-Wert		0,064							

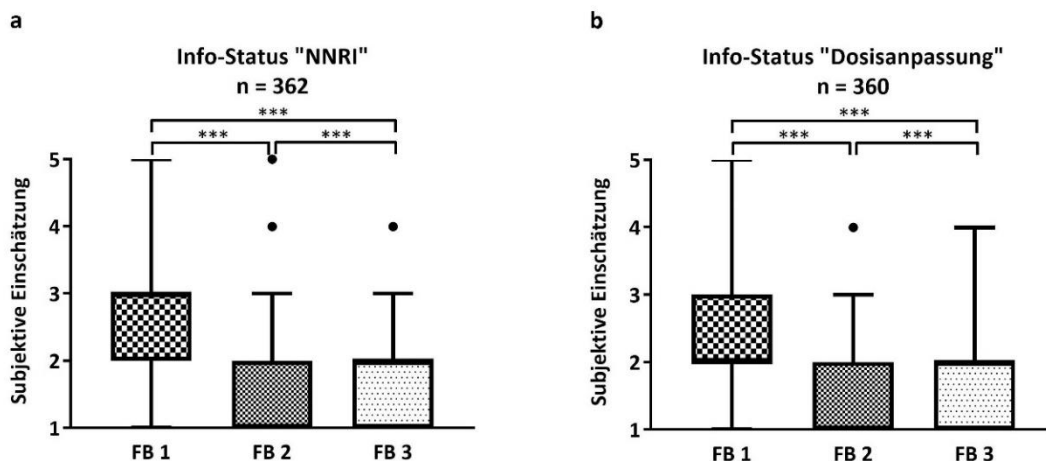


Abbildung 32: Verläufe der subjektiven Einschätzung zum Informationsstatus zur NNI (a) und Dosisanpassung (b) mittels Skala von 1 (sehr gut) bis 5 (sehr schlecht) zu den Zeitpunkten vor (FB 1), direkt nach (FB 2) und 6-9 Monate nach (FB 3) Schulung. Berechnung der p-Werte mittels ANOVA mit Messwiederholung (\*\*\*)  $p < 0,001$ ). Die abweichenden n-Zahlen ergeben sich durch listenweisen Fallausschluss bei der hier angewendeten ANOVA.



### 3 ERGEBNISSE

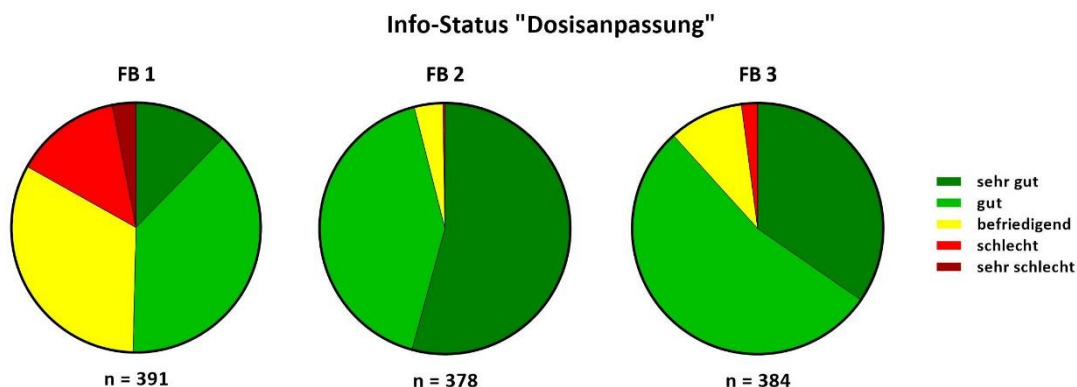


Abbildung 33: Häufigkeiten der Antworten zur Frage „Wie gut fühlen Sie sich über die Dosisanpassung Ihrer Hormonersatztherapie mit einem Cortison-Präparat (z.B. Hydrocortison) informiert?“ zu den Zeitpunkten vor (FB 1), direkt nach (FB 2) und 6-9 Monate nach (FB 3) Schulung. Analyse der Gruppe 2. Die von  $n = 399$  abweichenden  $n$ -Zahlen ergeben sich durch fehlende Angaben.

In der Frage bzgl. des „Informationsstatus Dosisanpassung“ konnten lediglich in der Untergruppe „Krankheitsdauer“ und nur im ersten FB signifikante Unterschiede nachgewiesen werden. Wie in Tabelle 36 zu sehen ist, wurde mittels *One-way*-ANOVA ein  $p$ -Wert von  $< 0,001$  errechnet. In den Bonferroni-korrigierten Post-Hoc-Tests stellte sich diese Signifikanz mit  $p < 0,001$  zwischen Patienten mit kurzer und langer Krankheitsdauer sowie mit  $p = 0,019$  zwischen solchen mit mittellanger und langer Krankheitsdauer dar. Patienten, die schon länger als zehn Jahre an NNI erkrankt waren, bewerteten ihren subjektiven Informationsstatus bzgl. der Dosisanpassung mit  $2,3 \pm 0,9$  besser als Menschen, die die Erkrankung noch nicht so lange hatten ( $< 1$  a:  $2,8 \pm 1,0$ ; 1-10 a:  $2,6 \pm 0,9$ , Tabelle 36). Weder in den beiden FB nach der Schulung, noch zwischen anderen Untergruppen („Geschlecht“, „Alter“, „NNI Genese“, „NNK in der Vergangenheit“) konnten signifikante Unterschiede nachgewiesen werden.

### 3 ERGEBNISSE

Tabelle 36: Unterschiede zwischen Patienten mit sehr kurzer, mittellanger und sehr langer Krankheitsdauer bezüglich des Informationsstatus zur Dosisanpassung (Frage: „Wie gut fühlen Sie sich über die Dosisanpassung Ihrer Hormonersatztherapie mit einem Cortison-Präparat (z. B. Hydrocortison) informiert?“; Antwortmöglichkeiten von 1 „sehr gut“ bis 5 „sehr schlecht“), Analyse der Gruppe 2. Berechnung der p-Werte mittels One-way-ANOVA mit Fallausschluss Test für Test (fehlende Werte werden nicht berücksichtigt: n = 10 in FB 1, n = 22 in FB 2, n = 17 in FB 3). Angabe der Häufigkeitsverteilung mit diesbezüglichem Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) sowie der Bonferroni-korrigierten Mehrfachvergleiche der Gruppen für die Werte von FB 1.

FB 1									
Gruppe	n		1	2	3	4	5	M	SD
< 1 a	Anzahl	121	12	33	47	22	7	2,8	1,0
	in %	100	9,9	27,3	38,8	18,2	5,8		
1-10 a	Anzahl	134	12	54	44	21	3	2,6	0,9
	in %	100	9,0	40,3	32,8	15,7	2,2		
> 10 a	Anzahl	134	24	61	36	11	2	2,3	0,9
	in %	100	17,9	45,5	26,9	8,2	1,5		
p-Wert		< 0,001							
Bonferroni-korrigierte Post-Hoc-Tests (Mehrfachvergleiche)									
Gruppe Krankheitsdauer 1		Gruppe Krankheitsdauer 2		p-Wert					
< 1 a		1-10 a		0,255					
		> 10 a		< 0,001					
1-10 a		< 1 a		0,255					
		> 10 a		0,019					
> 10 a		< 1 a		< 0,001					
		1-10 a		0,019					
FB 2									
Gruppe	n		1	2	3	4	5	M	SD
< 1 a	Anzahl	121	57	57	6	1	0	1,8	1,9
	in %	100	47,1	47,1	5,0	0,8	0		
1-10 a	Anzahl	130	74	51	5	0	0	1,5	0,6
	in %	100	56,9	39,2	3,8	0	0		
> 10 a	Anzahl	126	74	49	3	0	0	1,4	0,5
	in %	100	58,7	38,9	2,4	0	0		
p-Wert		0,064							
FB 3									
Gruppe	n		1	2	3	4	5	M	SD
< 1 a	Anzahl	122	38	66	13	5	0	1,9	0,8
	in %	100	31,1	54,1	10,6	4,1	0		
1-10 a	Anzahl	133	42	76	13	2	0	1,8	0,7
	in %	100	31,6	57,1	9,8	1,5	0		
> 10 a	Anzahl	127	53	62	11	1	0	1,7	0,7
	in %	100	41,7	48,8	8,7	0,8	0		
p-Wert		0,092							

### 3.3.2 Subjektiver Einfluss der Schulung auf die Lebensqualität

Bereits vor der Schulung gaben 94,3 % der Patienten (n = 366) an, durch eine Schulung eine verbesserte Lebensqualität zu erwarten. Direkt nach der Schulung stieg dieser Prozentsatz auf 97,8 % (n = 361) und fiel 6-9 Monate nach Schulung erneut auf 95,2 % (n = 355).

Die statistische Analyse erfolgte hier mittels GEE-Modell, mit dem signifikante

Unterschiede zwischen FB 1 und FB 2 ( $p = 0,004$ ) und zwischen FB 2 und FB 3 ( $p = 0,023$ ) nachgewiesen werden konnten (Abbildung 34). Das Chancenverhältnis, dass ein Patient die Frage, ob eine Schulung zur Verbesserung der Lebensqualität führt, mit „ja“ beantwortet, war direkt nach der Schulung 2,7-mal (Konfidenzintervall 1,4 – 5,3) höher als vor der Schulung. Außerdem war dieses Chancenverhältnis in FB 2 2,3-mal höher als in FB 3 (Konfidenzintervall 1,1 – 4,7). Bei vergleichender Betrachtung der Untergruppen bzgl. Geschlecht, Alter, NNI Genese, Krankheitsdauer und NNK in der Vergangenheit konnten keine signifikanten Unterschiede verifiziert werden.

### 3.3.3 Sicherheitsgefühl im Bereich Dosisanpassung und Eigeninjektion

Im ersten FB fühlten sich 25,7 % der Patienten (n = 94) sehr sicher oder sicher bzgl. der HC-Dosisanpassung. Im zweiten FB kletterte dieser Prozentsatz auf 86,3 % (n = 327) und fiel im dritten FB erneut auf 72,3 % (n = 277; Abbildung 35). Das Sicherheitsgefühl der Patienten im Bereich der Dosisanpassung war direkt nach Schulung (FB 2) signifikant höher ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zu vor Schulung ( $3,3 \pm 1,1$  in FB 1 versus  $1,9 \pm 0,7$  in FB 2). Zum Zeitpunkt 3 (FB 3) nahm das Sicherheitsgefühl im Vergleich zum Zeitpunkt direkt

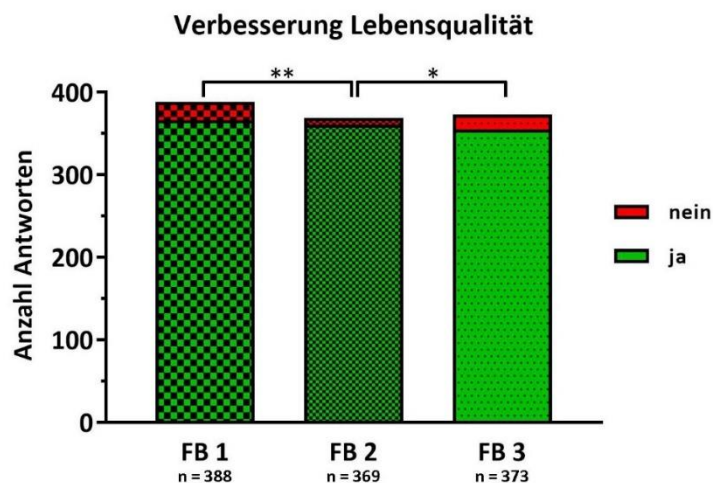


Abbildung 34: Verlauf zur subjektiven Einschätzung zur Verbesserung der Lebensqualität über die drei Zeitpunkte (vor (FB 1), direkt nach (FB 2) und 6-9 Monate nach (FB 3) Schulung). Analyse der Gruppe 2; die unterschiedlichen n-Zahlen entstehen durch fehlende Angaben und erklären die verschiedenen hohen Balken. Berechnung der p-Werte mittels GEE-Modell (\*\*  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,05$ ).

### 3 ERGEBNISSE

nach Schulung (FB 2) erneut signifikant ab ( $1,9 \pm 0,7$  in FB 2 *versus*  $2,2 \pm 0,8$  in FB 3;  $p < 0,001$ ; Abbildung 37a).

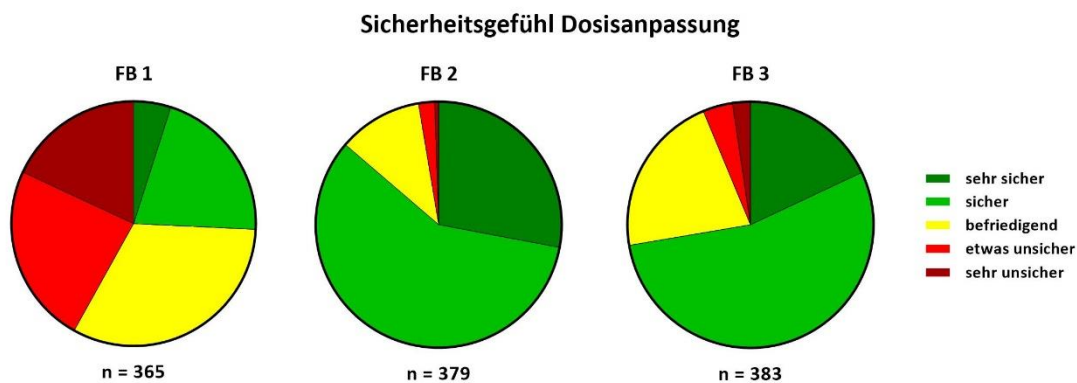


Abbildung 35: Häufigkeiten der Antworten zur Frage „Wie sicher fühlen Sie sich im Umgang mit der Anpassung Ihrer Cortison-Dosis?“ zu den Zeitpunkten vor (FB 1), direkt nach (FB 2) und 6-9 Monate nach (FB 3) Schulung. Analyse der Gruppe 2. Die von  $n = 399$  abweichenden  $n$ -Zahlen ergeben sich durch fehlende Angaben.

Bei Vertiefung der Analysen fielen signifikante Unterschiede bzgl. der Untergruppen zur Krankheitsdauer auf. In den Post-Hoc-Tests zeigte sich im ersten FB ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit kurzer und mittellanger Krankheitsdauer ( $3,7 \pm 1,1$  bei Krankheitsdauer  $< 1$  a *versus*  $3,3 \pm 1,1$  bei Krankheitsdauer von 1-10 a;  $p = 0,033$ ) sowie zwischen Patienten mit kurzer und sehr langer Krankheitsdauer ( $3,7 \pm 1,1$  bei Krankheitsdauer  $< 1$  a *versus*  $3,0 \pm 1,1$  bei Krankheitsdauer  $> 10$  a;  $p < 0,001$ ). Ähnlich dazu gab es in FB 2 signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit kurzer und mittellanger Krankheitsdauer ( $2,1 \pm 0,8$  bei Krankheitsdauer  $< 1$  a *versus*  $1,8 \pm 0,7$  bei Krankheitsdauer von 1-10 a;  $p = 0,042$ ) und zwischen Patienten mit kurzer und sehr langer Krankheitsdauer ( $2,1 \pm 0,8$  bei Krankheitsdauer  $< 1$  a *versus*  $1,8 \pm 0,6$  bei Krankheitsdauer  $> 10$  a;  $p = 0,002$ ). Im dritten FB beschränkte sich die Signifikanz auf die Gruppen mit kurzer/sehr langer Krankheitsdauer ( $2,4 \pm 0,9$  bei Krankheitsdauer  $< 1$  a *versus*  $2,0 \pm 0,8$  bei Krankheitsdauer  $> 10$  a;  $p = 0,004$ ). Die Werte sind in Tabelle 37 aufgeführt. In den restlichen Untergruppen bzgl. Geschlecht, Alter, NNI Genese und NNK in der Vergangenheit waren keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen.

### 3 ERGEBNISSE

Tabelle 37: Unterschiede zwischen Patienten mit sehr kurzer, mittellanger und sehr langer Krankheitsdauer bezüglich der Sicherheit in der Dosisanpassung (Frage: „Wie sicher fühlen Sie sich im Umgang mit der Anpassung Ihrer „Cortisondosis“ (z. B. bei Infekten)?“, Antwortmöglichkeiten von 1 „sehr sicher“ bis 5 „unsicher“), Analyse der Gruppe 2. Berechnung des p-Wertes mittels One-Way-ANOVA mit Fallausschluss Test für Test (bzw. Welch-Test in FB 3). Fehlende Werte: n = 36 in FB 1, n = 22 in FB 2, n = 18 in FB 3. Angabe der Häufigkeitsverteilung mit diesbezüglichem Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) sowie der Bonferroni-korrigierten Mehrfachvergleiche der Gruppen für die Werte von FB 1 und FB 2 und der Dunnett-T3-korrigierten Mehrfachvergleiche der Gruppen für die Werte von FB 3.

FB 1									
Gruppe	n		1	2	3	4	5	M	SD
< 1 a	Anzahl	105	3	12	31	30	29	3,7	1,1
	in %	100	2,9	11,4	29,5	28,6	27,6		
1-10 a	Anzahl	129	5	27	43	33	21	3,3	1,1
	in %	100	3,9	20,9	33,3	25,6	16,3		
> 10 a	Anzahl	129	10	37	42	24	16	3,0	1,1
	in %	100	7,8	28,7	32,6	18,6	12,4		
p-Wert		< 0,001							
Bonferroni-korrigierte Post-Hoc-Tests (Mehrfachvergleiche)									
Gruppe Krankheitsdauer 1			Gruppe Krankheitsdauer 2				p-Wert		
< 1 a			1-10 a				0,033		
			> 10 a				< 0,001		
1-10 a			< 1 a				0,033		
			> 10 a				0,087		
> 10 a			< 1 a				< 0,001		
			1-10 a				0,087		
FB 2									
Gruppe	n		1	2	3	4	5	M	SD
< 1 a	Anzahl	122	27	67	23	3	2	2,1	0,8
	in %	100	22,1	54,9	18,9	2,5	1,6		
1-10 a	Anzahl	129	36	81	8	4	0	1,8	0,7
	in %	100	27,9	62,8	6,2	3,1	0		
> 10 a	Anzahl	126	43	71	11	1	0	1,8	0,6
	in %	100	34,1	56,3	8,7	0,8	0		
p-Wert		0,003							
Bonferroni-korrigierte Post-Hoc-Tests (Mehrfachvergleiche)									
Gruppe Krankheitsdauer 1			Gruppe Krankheitsdauer 2				p-Wert		
< 1 a			1-10 a				0,042		
			> 10 a				0,002		
1-10 a			< 1 a				0,042		
			> 10 a				1,000		
> 10 a			< 1 a				0,002		
			1-10 a				1,000		

FB 3									
Gruppe	n		1	2	3	4	5	M	SD
< 1 a	Anzahl	122	18	58	35	6	5	2,4	0,9
	in %	100	14,8	47,5	28,7	4,9	4,1		
1-10 a	Anzahl	131	21	75	28	3	4	2,2	0,8
	in %	100	16,0	57,3	21,4	2,3	3,1		
> 10 a	Anzahl	128	30	73	19	6	0	2,0	0,8
	in %	100	23,4	57,0	14,8	4,7	0		
p-Wert		0,005							
Dunnett-T3-korrigierte Post-Hoc-Tests (Mehrfachvergleiche)									
Gruppe Krankheitsdauer 1			Gruppe Krankheitsdauer 2				p-Wert		
< 1 a			1-10 a				0,345		
			> 10 a				0,004		
1-10 a			< 1 a				0,345		
			> 10 a				0,188		
> 10 a			< 1 a				0,004		
			1-10 a				0,188		

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Frage „Wie sicher bzw. wie gut geschult fühlen Sie sich in der Eigeninjektion von HC?“. Vor der Schulung (FB 1) wurde diese von 12,6 % (n = 42) mit „sicher“ oder „sehr sicher“ beantwortet. Direkt nach der Schulung (FB 2) waren es 87,1 % (n = 323), nach 6-9 Monaten (FB 3) 67,7 % (n = 251; Abbildung 36). Das Sicherheitsgefühl der Patienten bzgl. der Eigeninjektion war direkt nach Schulung signifikant ( $p < 0,001$ ) höher im Vergleich zu vor Schulung ( $4,0 \pm 1,1$  in FB 1 *versus*  $1,7 \pm 0,8$  in FB 2). Zum Zeitpunkt 3 (FB 3) nahm das Sicherheitsgefühl im Vergleich zum Zeitpunkt direkt nach Schulung (FB 2) erneut signifikant ab ( $1,7 \pm 0,8$  in FB 2 *versus*  $2,2 \pm 1,0$  in FB 3;  $p < 0,001$ ; Abbildung 37b).

Bei Analyse der Untergruppen bzgl. des Sicherheitsgefühls in der Eigeninjektion konnten signifikante Unterschiede hinsichtlich der NNI Genese verifiziert werden. Patienten mit tertiärer NNI hatten zum Zeitpunkt 3 (FB 3) ein signifikant besseres Sicherheitsgefühl im Vergleich zu Patienten mit primärer und sekundärer NNI (primäre *versus* tertiäre NNI:  $2,2 \pm 0,9$  *versus*  $1,6 \pm 0,5$ ;  $p = 0,046$  und sekundäre *versus* tertiäre NNI:  $2,2 \pm 1,1$  *versus*  $1,6 \pm 0,5$ ;  $p = 0,043$ ). Für die Werte der ersten beiden FB konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Untergruppen nachgewiesen werden (Tabelle 38).

### 3 ERGEBNISSE

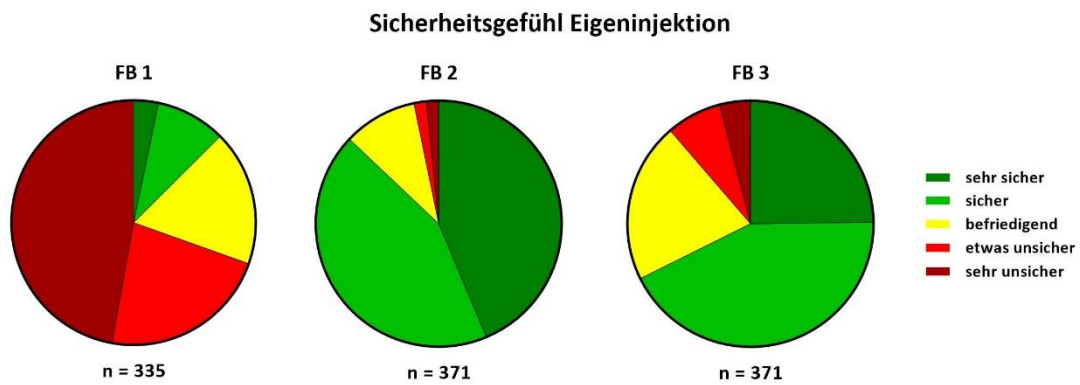


Abbildung 36: Häufigkeiten der Antworten zur Frage „Wie sicher bzw. wie gut geschult fühlen Sie sich in der Eigeninjektion von Hydrocortison?“ zu den Zeitpunkten vor (FB 1), direkt nach (FB 2) und 6-9 Monate nach (FB 3) Schulung. Analyse der Gruppe 2. Die von  $n = 399$  abweichenden  $n$ -Zahlen ergeben sich durch fehlende Angaben.

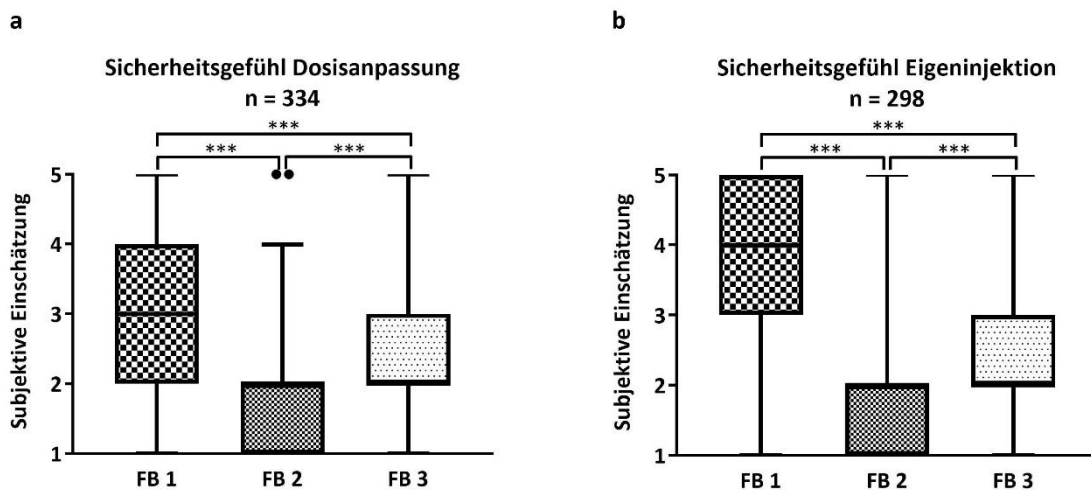


Abbildung 37: Verläufe der subjektiven Sicherheit bzgl. Dosisanpassung (a) und Eigeninjektion (b) mittels Skala von 1 (sehr sicher) bis 5 (unsicher) über die drei Zeitpunkte vor (FB 1), direkt nach (FB 2) und 6-9 Monate nach (FB 3) Schulung. Analyse der Gruppe 2. Berechnung der  $p$ -Werte mittels ANOVA mit Messwiederholung (\*\*\*  $p < 0,001$ ). Die abweichenden  $n$ -Zahlen ergeben sich durch listenweisen Fallausschluss bei der hier angewendeten ANOVA.

### 3 ERGEBNISSE

Tabelle 38: Unterschiede zwischen Patienten mit primärer, sekundärer und tertiärer NNI bezüglich der Sicherheit in der Eigeninjektion (Frage: „Wie sicher bzw. wie gut geschult fühlen Sie sich in der Eigeninjektion von Hydrocortison?“, Antwortmöglichkeiten von 1 „sehr sicher“ bis 5 „unsicher“), Analyse der Gruppe 2. Der p-Wert errechnet sich mittels One-Way-ANOVA mit Fallausschluss Test für Test (bzw. Welch-Test in FB 3). Fehlende Werte: n = 68 in FB 1, n = 32 in FB 2, n = 32 in FB 3. Angabe der Häufigkeitsverteilung mit diesbezüglichem Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) sowie der Dunnett-T3-korrigierten Mehrfachvergleiche der Gruppen für die Werte von FB 3.

FB 1									
Gruppe	n		1	2	3	4	5	M	SD
primär	Anzahl	141	6	12	30	33	60	3,9	1,2
	in %	100	4,3	8,5	21,3	23,4	42,6		
sekundär	Anzahl	183	4	18	29	39	93	4,1	1,1
	in %	100	2,2	9,8	15,8	21,3	50,8		
tertiär	Anzahl	7	1	0	0	3	3	4,0	1,4
	in %	100	14,3	0	0	42,9	42,9		
p-Wert		0,407							
FB 2									
Gruppe	n		1	2	3	4	5	M	SD
primär	Anzahl	149	65	61	18	4	1	1,8	0,8
	in %	100	43,6	40,9	12,1	2,7	0,7		
sekundär	Anzahl	212	92	97	16	2	5	1,7	0,8
	in %	100	43,4	45,8	7,5	0,9	2,4		
tertiär	Anzahl	6	5	1	0	0	0	1,2	0,4
	in %	100	83,3	16,7	0	0	0		
p-Wert		0,255							
FB 3									
Gruppe	n		1	2	3	4	5	M	SD
primär	Anzahl	151	31	72	35	9	4	2,2	0,9
	in %	100	20,5	47,7	23,2	6,0	2,6		
sekundär	Anzahl	209	58	82	42	16	11	2,2	1,1
	in %	100	27,8	39,2	20,1	7,7	5,3		
tertiär	Anzahl	7	3	4	0	0	0	1,6	0,5
	in %	100	42,9	57,1	0	0	0		
p-Wert		0,022							
Dunnett-T3-korrigierte Post-Hoc-Tests (Mehrfachvergleiche)									
Gruppe NNI Genese 1			Gruppe NNI Genese 2				p-Wert		
primär			sekundär				1,000		
			tertiär				0,046		
sekundär			primär				1,000		
			tertiär				0,043		
tertiär			primär				0,046		
			sekundär				0,043		



### 3.3.4 Zutrauen der Eigeninjektion

Vor der Schulung (FB 1) gaben 68,4 % der Menschen ( $n = 229$ ) an, sich eine Eigeninjektion von HC zuzutrauen. Direkt nach der Schulung (FB 2) stieg dieser Anteil auf 90,9 % ( $n = 340$ ) und fiel zum Zeitpunkt 6-9 Monate nach der Schulung (FB 3) erneut auf 82,7 % ( $n = 316$ ). Die statistische Analyse erfolgte mittels GEE-Modell, durch das signifikante Unterschiede zwischen allen drei Zeitpunkten (jeweils  $p < 0,001$ ) nachgewiesen werden konnten. Das Chancenverhältnis, dass ein Patient sich nach eigenen Angaben die Eigeninjektion zutraut, war in FB 2 4,6-mal höher als in FB 1 (Konfidenzintervall 3,3 – 6,6).

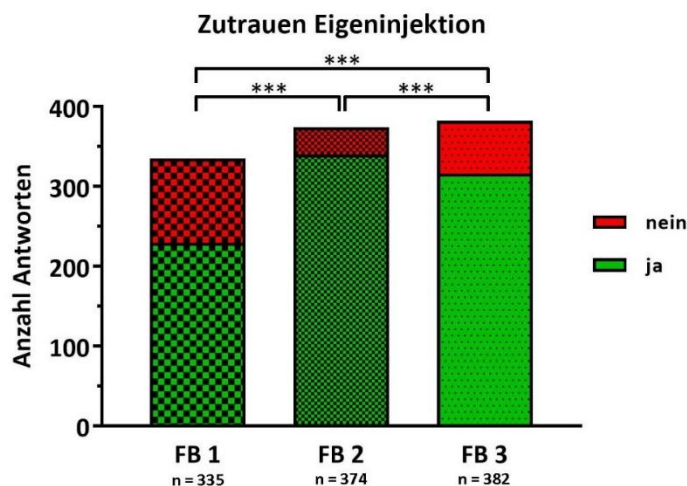


Abbildung 38: Verlauf zur subjektiven Einschätzung zum Zutrauen der Eigeninjektion über die drei Zeitpunkte (vor (FB 1), direkt nach (FB 2) und 6-9 Monate nach (FB 3) Schulung), Analyse der Gruppe 2; die unterschiedlichen n-Zahlen entstehen durch fehlende Angaben und erklären die verschiedenen hohen Balken. Berechnung der p-Werte mittels GEE-Modell (\*\*\*)  $p < 0,001$ .

Außerdem war das Chancenverhältnis in FB 2 2,1-mal höher als in FB 3 (Konfidenzintervall 1,5 – 3,0), d.h. nach 6-9 Monaten ist die Anzahl der Menschen, die sich die Eigeninjektion zutrauen, wieder gesunken. Zur Veranschaulichung ist dies in Abbildung 38 graphisch dargestellt.

Bezüglich des Zutrauens einer Eigeninjektion konnte in FB 1 und 2 ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen erkannt werden (Tabelle 39). Sowohl vor (FB 1) als auch direkt nach der Schulung (FB 2) trauten sich nach eigenen Angaben mehr männliche als weibliche Patienten die Eigeninjektion zu (74,8 % versus 64,0 % mit  $p = 0,37$  in FB 1; 94,8 % versus 88,1 % mit  $p = 0,026$  in FB 2). 6-9 Monate nach der Schulung (FB 3) konnte diese Divergenz nicht nachgewiesen werden. Auch in Bezug auf die am Median getrennten Altersklassen konnten Signifikanzen nachgewiesen werden (Tabelle 40). Sowohl vor (FB 1) als auch 6-9 Monate nach der Schulung (FB 3) gaben mehr jüngere als ältere Menschen an, sich die Injektion zuzutrauen (74,1 % versus 62,4 % mit  $p = 0,021$  in

### 3 ERGEBNISSE

FB 1; 88,5 % versus 77,0 % mit  $p = 0,003$  in FB 3). Zum Zeitpunkt direkt nach der Schulung (FB 2) ergab sich kein signifikanter Unterschied. Bei Betrachtung der Untergruppen zur Krankheitsdauer fiel lediglich im zweiten FB ein signifikanter Unterschied auf. Hier waren es Patienten mit mittellanger Krankheitsdauer, die sich nach eigenen Angaben die Eigeninjektion häufiger zutrauten als Patienten mit kurzer oder sehr langer Krankheitsdauer (95,3 % versus 86,0 % und 91,1 % mit  $p = 0,037$ ). Die exakten Werte sind in Tabelle 41 zu finden.

Zwischen den Gruppen unterschiedlicher Genese der NNI bzw. mit und ohne NNK in der Vergangenheit wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden.

*Tabelle 39: Unterschiede zwischen Männern (m) und Frauen (w) bezüglich des Zutrauens der Eigeninjektion. Analyse der Gruppe 2. Die unterschiedlichen n-Zahlen ergeben sich aufgrund der unterschiedlichen Anzahlen von fehlenden Werten. Die p-Werte errechnen sich mittels Chi-Quadrat-Test.*

		FB 1			FB 2			FB 3		
		n	ja	nein	n	ja	nein	n	ja	nein
m	Anzahl	135	101	34	155	147	8	158	130	28
	in %	100	74,8	25,2	100	94,8	5,2	100	82,3	17,7
w	Anzahl	200	128	72	219	193	26	224	186	38
	in %	100	64,0	36,0	100	88,1	11,9	100	83,0	17,0
p-Wert		0,037			0,026			0,847		

*Tabelle 40: Unterschiede zwischen den Altersklassen (getrennt am Median) bezüglich des Zutrauens der Eigeninjektion. Analyse der Gruppe 2. Die unterschiedlichen n-Zahlen ergeben sich aufgrund der unterschiedlichen Anzahlen von fehlenden Werten. Die p-Werte errechnen sich mittels Chi-Quadrat-Test.*

		FB 1			FB 2			FB 3		
		n	ja	nein	n	ja	nein	n	ja	nein
≤ 55 a	Anzahl	170	126	44	189	176	13	191	169	22
	in %	100	74,1	25,9	100	93,1	6,9	100	88,5	11,5
> 55 a	Anzahl	165	103	62	185	164	21	191	147	44
	in %	100	62,4	37,6	100	88,6	11,4	100	77,0	23,0
p-Wert		0,021			0,132			0,003		

### 3 ERGEBNISSE

Tabelle 41: Unterschiede zwischen kurzer, mittlerer und langer Krankheitsdauer bezüglich des Zutrauens der Eigeninjektion. Analyse der Gruppe 2. Die unterschiedlichen n-Zahlen ergeben sich aufgrund der unterschiedlichen Anzahlen von fehlenden Werten. Die p-Werte errechnen sich mittels Chi-Quadrat-Test.

		FB 1			FB 2			FB 3		
		n	ja	nein	n	ja	nein	n	ja	nein
< 1 a	Anzahl	103	68	35	121	104	17	122	100	22
	in %	100	66,0	34,0	100	86,0	14,0	100	82,0	18,0
1-10 a	Anzahl	118	86	32	128	122	6	131	115	16
	in %	100	72,9	27,1	100	95,3	4,7	100	87,8	12,2
> 10 a	Anzahl	112	74	38	124	113	11	127	100	27
	in %	100	66,1	33,9	100	91,1	8,9	100	78,7	21,3
p-Wert		0,439			0,037			0,147		

#### 3.3.5 Sicherheitsgefühl im Umgang mit einer Nebennierenkrise

In Abbildung 39 sind die Häufigkeiten der Angaben zur Frage „Wie gut glauben Sie eine NNK einschätzen zu können?“ dargestellt. Direkt nach der Schulung (FB 2) beantworteten 73,3 % (n = 223) die Frage mit „gut“ oder „sehr gut“, 6-9 Monate nach Schulung (FB 3) fiel dieser Anteil auf 51,9 % (n = 199). Daraus resultiert ein signifikanter Unterschied ( $2,2 \pm 0,7$  in FB 2 im Vergleich zu  $2,5 \pm 0,9$  in FB 3;  $p < 0,001$ ), der graphisch in Abbildung 41a dargelegt ist.

Die vertiefte Analyse in Bezug auf die Untergruppen erbrachte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Einschätzungsvermögens.

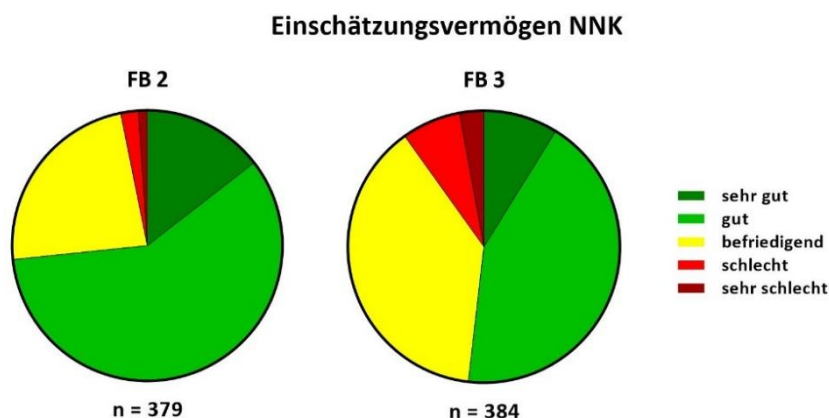


Abbildung 39: Häufigkeiten der Antworten zur Frage „Wie gut glauben Sie eine beginnende NNK einschätzen zu können?“ zu den Zeitpunkten direkt nach (FB 2) und 6-9 Monate nach Schulung (FB 3). Analyse der Gruppe 2. Die von n = 399 abweichenden n-Zahlen ergeben sich durch fehlende Werte.

### 3 ERGEBNISSE

Bezüglich der Frage „Wie sicher fühlen Sie sich im Umgang mit einer (beginnenden) NNK?“ gaben 70,0 % (n = 264) im zweiten FB und 51,2 % (n = 195) im dritten FB „(sehr) sicher“ an (Abbildung 40). Der Vergleich der beiden Zeitpunkte ergab einen hoch signifikanten Unterschied ( $2,2 \pm 0,8$  in FB 2 im Vergleich zu  $2,6 \pm 0,9$  in FB 3;  $p < 0,001$ ). Dies ist in Abbildung 41b dargestellt.

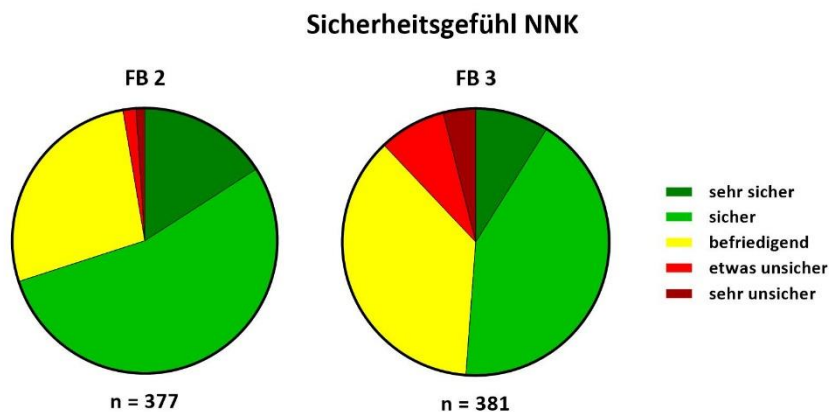


Abbildung 40: Häufigkeiten der Antworten zur Frage „Wie sicher fühlen Sie sich im Umgang mit einer (beginnenden) NNK?“ zu den Zeitpunkten direkt nach (FB 2) und 6-9 Monate nach Schulung (FB 3). Analyse der Gruppe 2. Die von n = 399 abweichenden n-Zahlen ergeben sich durch fehlende Werte.

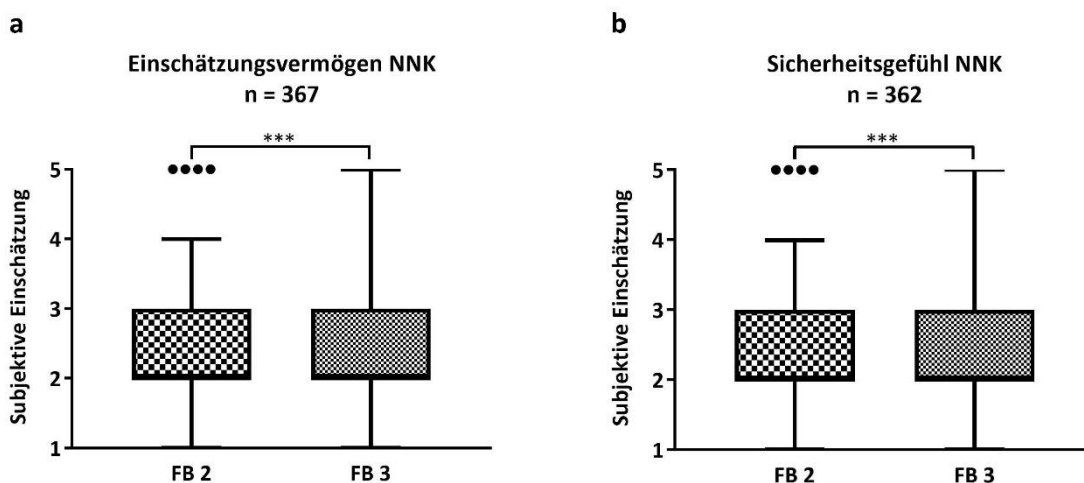


Abbildung 41: Unterschiede zwischen den Zeitpunkten direkt nach (FB 2) und 6-9 Monate nach (FB 3) Schulung bezüglich des Einschätzungsvermögens (a) und der Sicherheit im Umgang (b) mit einer beginnenden NNK mittels Skala von 1 (sehr sicher) bis 5 (unsicher). Analyse der Gruppe 2. Berechnung der p-Werte mittels t-Test für gepaarte Stichproben (\*\*\*)  $p < 0,001$ ). Die unterschiedlichen n-Zahlen ergeben sich durch listenweisen Fallausschluss beim hier angewendeten t-Test. In dieser Abbildung stellen die Antennen (Whiskers) die 5.-95 Perzentile dar.

### 3 ERGEBNISSE

Bei genauerer Analyse ließ sich in Bezug auf die Untergruppen der Krankheitsdauer in FB 2 ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,047$ ) feststellen (Tabelle 42). Durch die Dunnett-T3-korrigierten Post-hoc-Tests zeigte sich, dass dies aus einem signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit kurzer und sehr langer Krankheitsdauer hervorgeht ( $2,3 \pm 0,8$  bei kurzer versus  $2,1 \pm 0,7$  bei sehr langer Krankheitsdauer;  $p = 0,040$ ). In FB 3 sowie bei Auswertung der restlichen Untergruppen konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Tabelle 42: Unterschiede zwischen Patienten mit kurzer, mittlerer und langer Krankheitsdauer bezüglich der Sicherheit im Umgang mit einer NNK (Frage: „Wie sicher fühlen Sie sich im Umgang mit einer (beginnenden) NNK?“, Antwortmöglichkeiten von 1 „sehr sicher“ bis 5 „unsicher“). Analyse der Gruppe 2; fehlende Werte:  $n = 24$  in FB 2,  $n = 20$  in FB 3. Berechnung des p-Wertes mittels One-Way-ANOVA (bzw. Welch-Test in FB 2). Angabe der Häufigkeitsverteilung mit diesbezüglichem Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) sowie der Dunnett-T3-korrigierten Mehrfachvergleiche in FB 2.

FB 2									
Gruppe	n		1	2	3	4	5	M	SD
< 1 a	Anzahl	121	15	63	36	5	2	2,3	0,8
	in %	100	12,4	52,1	29,8	4,1	1,7		
1-10 a	Anzahl	129	24	63	40	1	1	2,2	0,8
	in %	100	18,6	48,8	31,0	0,8	0,8		
> 10 a	Anzahl	125	21	77	26	0	1	2,1	0,7
	in %	100	16,8	61,6	20,8	0	0,8		
p-Wert		0,047							
Dunnett-T3-korrigierte Post-Hoc-Tests (Mehrfachvergleiche)									
Gruppe Krankheitsdauer 1			Gruppe Krankheitsdauer 2				p-Wert		
< 1 a			1-10 a				0,404		
			> 10 a				0,040		
1-10 a			< 1 a				0,404		
			> 10 a				0,623		
> 10 a			< 1 a				0,040		
			1-10 a				0,623		
FB 3									
Gruppe	n		1	2	3	4	5	M	SD
< 1 a	Anzahl	120	7	46	53	10	4	2,7	0,9
	in %	100	5,8	38,3	44,2	8,3	3,3		
1-10 a	Anzahl	132	11	57	43	13	8	2,6	1,0
	in %	100	8,3	43,2	32,6	9,8	6,1		
> 10 a	Anzahl	127	16	58	42	8	3	2,4	0,9
	in %	100	12,6	45,7	33,1	6,3	2,4		
p-Wert		0,144							

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Krankheitsverlauf vor standardisierter Schulung und Relevanz dieser Arbeit

Die ausführliche Patientenschulung stellt ein unverzichtbares Element innerhalb der NNK-Präventionsstrategien dar (Kapitel 1.4.5). Patienten sollten einerseits durch adäquate HC-Dosisanpassung in Stresssituationen das Auftreten eines Glucocorticoid-Defizits zu verhindern wissen und zudem bei bereits beginnender NNK angemessen reagieren können [28, 50]. In einer retrospektiven Studie, in der zeitliche Ziele und Grenzen im Management einer NNK von Experten definiert wurden, zeigte sich, dass das Intervall zwischen Erfordernis einer parenteralen HC-Gabe und letztlich der tatsächlichen Applikation durch einen Arzt/fachkundigen Mediziner häufig deutlich zu lang ist [89]. Dementsprechend ist es wichtig, dass Patienten in der Lage sind, diese Zeitspanne durch eine Eigeninjektion von HC zu überbrücken und hierfür eine angemessene Schulung erhalten.

Bisher gab es in Deutschland jedoch keine einheitliche Herangehensweise an die Edukation von NNI-Patienten. Eine Schulung erfolgte in Abhängigkeit von betreuendem Arzt/Zentrum bei der Erstdiagnose, während ambulanter Verlaufskontrollen oder im Rahmen von stationären Klinik-Aufenthalten. In einer prospektiven Beobachtungsstudie aus der Schweiz mit der Befragung von 56 Patienten wurde festgestellt, dass 50 % der Teilnehmer bei Erstdiagnose der NNI zusätzliche Informationen zur Erkrankung recherchieren mussten und ein Teil davon sich interaktive Gruppentreffen gewünscht hätte [90]. In einer britischen Studie von Shepherd et al. betonte ein Teil der Patienten ein unzureichendes Maß an Wissen und Ratschlägen zum Umgang mit der NNI erhalten zu haben [83]. Chapman et al. konnten die Unzufriedenheit von Patienten mit dem Wissen zum Umgang mit HC eruieren [84].

Auch in der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Details zum Krankheitsverlauf der Patienten vor der Teilnahme an einer der standardisierten Schulungen genauer untersucht (Kapitel 3.1.2 bis 3.1.5): Zum einen wurde der Besitz von Notfallausweis sowie -set erfragt. Weniger als 85 % besaßen nach eigenen Angaben einen Notfallausweis, und lediglich knapp die Hälfte (49,2 %) auch ein Notfallset. Sogar Patienten, die bereits eine

#### 4 DISKUSSION

oder mehrere NNK in der Anamnese hatten, waren nicht vollständig mit den notwendigen Hilfsmitteln ausgestattet. 95,8 % dieser Patienten besaßen einen Notfallausweis, 66,4 % auch ein entsprechendes Set. In einer ebenfalls multizentrischen Studie von Hahner et al. konnten 2015 insgesamt schon höhere Anteile beobachtet werden (100 % Vorhandensein eines Notfallausweises, 62 % Vorhandensein eines Notfallsets, [89]). Auch Notter et al. eruierten 2018 einen höheren Anteil an Patienten, die im Besitz eines Notfallausweises waren (94,6 %, [90]). Ohne das entsprechende Equipment ist ein adäquates Handeln im Notfall unmöglich, sodass die Ausstattung der Patienten mit Notfallset und Notfallausweis ein wichtiges Ziel sein muss. Da in den im Rahmen dieser Studie untersuchten, standardisierten Schulungsveranstaltungen sowohl Notfallausweise als auch Utensilien zur Zusammenstellung eines Notfallsets ausgegeben werden, wäre durch eine konsequente Teilnahme aller NNI-Patienten die korrekte Ausstattung gewährleistet.

Außerdem gaben mehr als ein Fünftel der Patienten (20,8 %) an, die eigene HC-Dosis niemals selbstständig zu erhöhen, 31,9 % taten dies weniger als einmal im Monat. Die gemeinsame Betrachtung bereits veröffentlichter Daten, nach denen ein relativ geringer Anteil an Patienten (< 15 %) volle Therapie-Adhärenz zeigte [84], weist darauf hin, dass hier Optimierungsbedarf besteht. Fraglich ist dabei sicherlich, was das Optimum der Frequenz und Art einer individuellen Dosisadaptation darstellt, da der Bedarf einer Dosisanpassung in Abhängigkeit vieler Faktoren (wie z. B. der physischen und psychischen Verfassung, Häufigkeit von beruflichen/privaten Stresssituationen) äußerst variabel sein kann. Ob eine Anpassung von mehr als einem Mal wöchentlich zu häufig ist und in diesem Fall die generelle Tagesdosis an HC tendenziell erhöht werden muss, sollte dabei vom behandelnden Endokrinologen engmaschig evaluiert werden. Demgegenüber scheint die Angabe, dass zu keinem Zeitpunkt die tägliche HC-Dosis angepasst wurde, auf einen unzureichenden Schulungsstatus hinzudeuten. Spezifische Ursachen für das entsprechende Verhalten der Patienten wurden nicht näher erfragt.

Lediglich 13,8 % gaben an, im Vorfeld bereits zum Thema „Eigeninjektion“ geschult worden zu sein. Dementsprechend ist die geringe Anzahl an Patienten, die in der Vergangenheit bereits eine Eigeninjektion durchgeführt hatten (n = 5) sowie der relativ

hohe Anteil an Teilnehmern, die sich vor Schulung diese nicht zutrauten, eingängig (Kapitel 3.1.2 und 3.3.4). Burger-Stritt et al. beschrieben in einer prospektiven Studie jedoch einige Vorteile einer Eigeninjektion im Gegensatz zur ausschließlichen parenteralen HC-Gabe durch medizinisches Fachpersonal im Notfall: Einerseits war die Zeit zwischen dem Einsetzen von Symptomen und der Applikation von HC signifikant kürzer, andererseits auch die Zeit zwischen der HC-Gabe und der Symptombesserung. Patienten konnten nach einer Eigeninjektion häufiger ambulant betreut werden und bedurften seltener eines Aufenthaltes auf Intensivstation [91]. Dies unterstreicht die Wichtigkeit eines „Eigeninjektions-Trainings“, und die offenbar notwendige Verbesserung der Schulungssituation in Deutschland.

Mit der Einführung eines national standardisierten Schulungsprogramms wurde die Grundlage für zukünftig optimierte Maßnahmen zur Patientenedukation geliefert. Die Anerkennung durch die KV mit Einführung einer Ziffer und entsprechender Möglichkeit der Vergütung würde die flächendeckende Etablierung der Gruppenschulung erheblich unterstützen.

### **4.2 Wissenszuwachs nach standardisierter Gruppenschulung**

Zunächst wurde der Unterschied der durchschnittlichen Gesamtpunktzahlen zwischen FB 1 und FB 2 innerhalb der Patientengruppe 1 (n = 526) sowie der Unterschied zwischen allen drei Zeitpunkten innerhalb der Patientengruppe 2 (n = 399) betrachtet. Anschließend wurde für alle weiteren Auswertungen das Kollektiv der Gruppe 2 (n = 399) herangezogen (Kapitel 3.1.1, 3.2.1 und 4.5). Der Vorteil an der Analyse innerhalb der Gruppe 2 war dabei die Möglichkeit der longitudinalen Auswertung über drei Zeitpunkte (FB 1, 2 und 3) mit einem identischen Patientenkollektiv.

Zu den bedeutendsten Erkenntnissen dieser Studie gehört zweifelsfrei der Zugewinn an theoretischem Wissen nach Teilnahme an der Gruppenschulung, welcher sowohl allgemeine Fragen zur Erkrankung NNI als auch den Bereich „Notfallmanagement“ betraf (Kapitel 3.2.1). Wenngleich sich zwischen den beiden Zeitpunkten nach Schulung (FB 2 und FB 3) die durchschnittlichen Gesamtpunktzahlen meist nicht signifikant unterschieden, konnte dennoch eine abfallende Tendenz verzeichnet werden. In der



#### 4 DISKUSSION

Gruppe der jüngeren Patienten ( $\leq$  Altersmedian von 55 a) wurde mit  $p = 0,011$  ein signifikanter Unterschied der *Scores* zwischen FB 2 und FB 3 erfasst. Dies ist ein erster Hinweis darauf, dass die geschulten Inhalte Wiederholung bedürfen.

Ältere Patienten ( $> 55$  a) profitierten von der Gruppenschulung, dennoch erreichten sie in allen drei FB hochsignifikant geringere Punktzahlen als jüngere Personen ( $\leq 55$  a; jeweils  $p < 0,001$  in FB 1, FB 2 und FB 3; Kapitel 3.2.3). Der Gesamtpunkte-Score korrelierte in allen drei FB signifikant negativ mit dem Alter (Kapitel 3.2.7) und auch in der multifaktoriellen ANOVA zeigt sich ein Haupteffekt des Alters auf die Gesamtpunkte zu allen Zeitpunkten. Daher ist zu erwägen, ob eine spezifischere oder zumindest häufigere Schulung für ältere Patienten von Nöten ist. Vor Kurzem wurde nach einem Konzept der holländischen Organisation BijnierNET (AdrenalNET) in Zusammenarbeit mit Zorgkluis B.V. eine App für Smartphones entwickelt, die den Alltag von NNI-Patienten erleichtern soll. In dieser App können unter anderem Richtlinien zur HC-Dosisanpassung, Anweisungen zur Durchführung einer (Eigen-)Injektion, sowie der Notfallausweis abgerufen werden. Details zur eigenen Erkrankung sowie Notfall-Telefonnummern können abgespeichert werden. Von der gleichen Organisation wurden auch Video-Animationen entworfen, die sowohl in der App als auch über die Website [www.adrenals.eu](http://www.adrenals.eu) und das Video-Portal [www.youtube.com](http://www.youtube.com) in mehreren Sprachen verfügbar sind und über die Informationen zu Nebennierenerkrankungen nahegebracht werden sollen [92, 93]. Obwohl dies in der vorliegenden Arbeit nicht näher beleuchtet wurde, ist zu vermuten, dass diese multimedialen *Tools* eher von jüngeren Patienten in Anspruch genommen werden. Umso wichtiger ist es, den älteren Patienten adäquate Hilfsmittel zur Verfügung zu stellen, wie z. B. eine standardisierte, eingängige Patientenbroschüre, in welcher die geschulten Inhalte wiedererkennbar zusammenfasst sind.

Bezüglich der Geschlechter konnte festgestellt werden, dass männliche Patienten v. a. zum Zeitpunkt vor der Schulung geringere *Scores* erzielten als weibliche. Dies ist insbesondere in Kombination damit, dass weniger Männer sich durch ihre NNI eingeschränkt fühlten (Kapitel 3.1.3), und das subjektiv bessere Zurechtkommen der Männer mit der Erkrankung bemerkenswert (Kapitel 3.1.2). In der Literatur gibt es

#### 4 DISKUSSION

Hinweise darauf, dass Männer insgesamt ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität höher einstufen als Frauen [94, 95]. Es wird jedoch ebenfalls davon ausgegangen, dass erstere das Gesundheitssystem seltener in Anspruch nehmen [96, 97]. Auch in dieser Studie (und den Schulungen) war die Teilnehmeranzahl von weiblichen Patienten höher als die von männlichen. Allerdings kann dies auch mit der höheren Prävalenz der NNI bei Frauen zusammenhängen.

Es fanden sich außerdem signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit primärer und sekundärer NNI ( $p < 0,001$  in FB 1, FB 2 und FB 3), zwischen Patienten mit sekundärer und tertiärer ( $p = 0,008$  in FB 1,  $p < 0,001$  in FB 2 und FB 3) sowie zwischen Patienten mit primärer und tertiärer Genese ( $p = 0,008$  in FB 2; Kapitel 3.2.4). Einschränkend ist hier die relativ kleine Anzahl der Patienten mit tertiärer Genese von  $n = 7$  zu erwähnen, sodass der Vergleich mit dieser Untergruppe kritisch zu betrachten ist bzw. die signifikanten Unterschiede möglicherweise auf die Diskrepanz bzgl. der Fallzahlen zurückzuführen sind. Die Gruppen „primär“ und „sekundär“ dagegen unterschieden sich bei ähnlich hoher Fallzahl in allen drei FB signifikant, wobei Patienten mit primärer NNI besser abschnitten. Über die Ursache dessen kann letztlich nur spekuliert werden: Patienten mit primärer NNI erleiden öfter NNK als Patienten mit sekundärer NNI [53, 56]. Auch die Erstmanifestation verläuft bei primärer NNI häufig dramatischer als bei sekundärer NNI (da beispielsweise nach einer Operation der Hypophyse die Funktion der Hormonachsen gezielt überprüft wird, sodass die Symptome eines Cortisolmangels nicht vollständig zur Ausprägung kommen). Daher wäre es möglich, dass Patienten mit primärer NNI mehr Informationen recherchiert oder von ihrem Arzt erhalten haben. Außerdem wäre eine denkbare Ursache für den offenbar höheren Wissensstand bei Patienten mit primärer NNI, dass bei ihnen die Erkrankung und die entsprechende Notwendigkeit der HC-Dosisanpassung mehr im Mittelpunkt der Verlaufskontrollen steht, da bei Patienten mit sekundärer NNI auch Themen wie MRT-Bildgebung und die Substitution anderer Hormone eine große Rolle spielen. Obwohl vor Schulung eine signifikante Korrelation der Gesamtpunktzahl mit der Krankheitsdauer bestand, ließ sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Haupteffekt der Krankheitsdauer auf die Gesamtpunktzahl nachweisen (Kapitel 3.2.5 und 3.2.7). Bemerkenswert ist auch, dass zu jedem Zeitpunkt die Anzahl der

#### 4 DISKUSSION

NNK in der Vergangenheit mit der erreichten Gesamtpunktzahl korrelierte sowie signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne NNK in der Anamnese nachgewiesen werden konnten (Kapitel 3.2.6 und 3.2.7). Allerdings wurde mittels mehrfaktorieller ANOVA lediglich in FB 3 ein signifikanter Haupteffekt bestätigt, in FB 1 war eine Tendenz zu höheren Punktzahlen bei Patienten mit NNK in der Vergangenheit erkennbar. Dies ist eventuell ein Hinweis darauf, dass sich die Patienten, die bereits eine NNK erlitten haben, der möglichen Komplikationen bewusster sind als solche ohne ebendiese Erfahrung. Weiterhin kann vermutet werden, dass behandelnde Ärzte nach Auftreten einer NNK mehr Zeit in individuelle Schulungen investieren. Diese Erkenntnis ist ebenso passend zu bereits veröffentlichten Daten, nach denen Patienten mit bereits durchgemachter NNK ein proaktiveres Verhalten hinsichtlich der HC-Anpassung bei Fieber zeigten [51].

Die Fragen 2 („Was sind typische Zeichen/Symptome eines Cortisolmangels bei Nebennierenunterfunktion?“) und 3e („Wie passen Sie die Hydrocortison-Dosis an, wenn Sie an einer schweren Magen-Darm-Virus-Infektion erkrankt sind?“) gehören sowohl zu den Fragen, die im Durchschnitt am häufigsten falsch beantwortet wurden, als auch zu denen mit größtem Anstieg nach Schulung (FB 2 im Vergleich zu FB 1) bzw. steilstem Abfall nach 6-9 Monaten (FB 3 im Vergleich zu FB 2, Kapitel 3.2.8). Auch Flemming et al. erkannten, dass die Dosisanpassung in Stresssituationen die Patienten vor Herausforderungen stellt und sie häufig (in theoretisch erfragten Beispielen) falsch handeln würden [98]. Dies spricht dafür, dass diese Punkte für viele Patienten beschwerlich sind, sodass bei zukünftigen Schulungen besonderer Wert auf die Erklärung dieser Themen gelegt werden sollte. Symptome eines Cortisol-Defizits zu erkennen und mit einer adäquaten HC-Dosisanpassung zu reagieren stellen zentrale Punkte in der NNK-Prävention dar.

Insgesamt konnte dennoch festgestellt werden, dass Patienten unabhängig von Alter, Geschlecht, NNI-Genese, Krankheitsdauer oder Erfahrungen mit NNK in der Vergangenheit von der Gruppenschulung profitierten und danach höhere Gesamtpunkte-Scores erzielten als vorher. Unterschiede (z. B. zwischen Männern und Frauen, siehe Kapitel 3.2.2) konnten teilweise sogar angeglichen werden.

### 4.3 Einfluss der Schulung auf die Lebensqualität

Sowohl vor als auch nach Schulung (FB 1, 2 und 3) lag die subjektive Einschätzung, dass Gruppenschulungen eine verbesserte Lebensqualität bewirken, bei über 90 % (Kapitel 3.3.2), was zeigt, wie positiv eine strukturierte Gruppenschulung von den Patienten eingeordnet wird. Direkt nach Schulung stieg der Prozentsatz an Patienten, die von einem positiven Effekt der Schulung auf ihre Lebensqualität ausgingen an (FB 1 *versus* 2;  $p = 0,004$ ), war jedoch im Verlauf wieder rückläufig (FB1 *versus* FB3; kein signifikanter Unterschied). Da sich in FB 3 auch die subjektiven Einschätzungen (bzgl. Informationsstatus „NNI“ und „Dosis“, Zutrauen der Eigeninjektion, Sicherheitsgefühl in Dosisanpassung und Eigeninjektion, Einschätzung und Umgang mit einer beginnenden NNK) wieder verschlechterten (Kapitel 4.4), ist es möglich, dass die Patienten deshalb auch den Einfluss der Schulung auf die Lebensqualität wieder etwas geringer einschätzten. Eventuell haben die Teilnehmer direkt nach der Schulungsveranstaltung durch die ausführlichen Informationen, den Wissenszuwachs und den Austausch mit anderen Betroffenen aber auch ein positives Gefühl, das sich mit etwas Abstand wieder relativiert. Nichtsdestotrotz ist ein durchschnittlicher Prozentsatz von  $> 95$  % der Patienten, die der Schulung einen positiven Effekt auf die Lebensqualität zusprechen, beachtlich. Einschränkend sei hierbei erwähnt, dass die Lebensqualität nicht separat mit etablierten, dafür vorgesehenen Fragebögen eruiert wurde, sondern lediglich eine diesbezügliche Frage in die Schulungs-FB integriert wurde.

### 4.4 Subjektive Einschätzungen zum Umgang mit der Erkrankung – Notwendigkeit zur wiederholten Schulung

34,6 % der Teilnehmer fühlten sich im Berufsleben, und sogar 67,7 % im Privatleben durch die NNI eingeschränkt. 36,7 % der Patienten waren nicht berufstätig, wobei die Ursache dafür (Ruhestand/Krankheit) nicht erfragt wurde. Diese Daten wurden lediglich in FB 1, nicht aber in den beiden FB nach der Schulung erhoben, sodass kein longitudinaler Vergleich gezogen werden konnte.

Interessanterweise fühlten sich in der Gruppe der Patienten mit sehr langer Krankheitsdauer ( $> 10$  a) sowohl im Berufs- als auch im Privatleben die wenigsten

#### 4 DISKUSSION

Menschen eingeschränkt – eventuell, da sie sich bereits an die Erkrankung und den Umgang damit gewöhnt haben. Außerdem war der Anteil an nicht berufstätigen Patienten in dieser Gruppe am kleinsten. Die meisten nicht berufstätigen Personen gehörten der Gruppe mit sehr kurzer Krankheitsdauer ( $< 1$  a) an (eventuell nach Erstdiagnose). Auffallend war, dass Patienten mit NNK in der Vergangenheit sich signifikant häufiger in Privatleben und Freizeit einschränkt fühlten, als solche ohne NNK in der Anamnese. Zu vermuten ist, dass sich diese Patienten durch die bereits durchlebte Notfallsituation dem Risiko lebensbedrohlicher Komplikationen der NNI bewusster sind und sich hierdurch stärker im Alltag beeinträchtigt fühlen.

Eine weitere wichtige Erkenntnis dieser Studie ist der Verlauf der subjektiven Einschätzungen der Schulungsteilnehmer im Hinblick auf den Informationsstatus bezüglich der NNI sowie die Dosisanpassung in Stresssituationen als auch das Sicherheitsgefühl hinsichtlich Eigeninjektion und Dosisadaptation. Sicherheitsgefühl und subjektiver Informationsstatus waren direkt nach der Teilnahme an einer Schulung stärker (niedrigere Werte) und nach 6-9 Monaten wieder schwächer (höhere Werte, siehe Kapitel 3.3.1 und 3.3.3). Weiterhin trauten sich direkt nach der Schulung signifikant mehr Patienten eine Eigeninjektion zu als vor Schulung, doch auch hier nahm dieser Anteil zum Zeitpunkt 6-9 Monate nach Schulung erneut signifikant ab (Kapitel 3.3.4). Dabei ist zu beachten, dass vor allem zum Zeitpunkt vor Schulung „Zutrauen“ nicht mit „Können“ gleichzusetzen ist. In FB 1 wurde bei der Frage nach dem Zutrauen mehrmals die Antwortmöglichkeit „ja“ markiert und handschriftlich ergänzt „wenn es mir jemand zeigt“. Deshalb ist davon auszugehen, dass nicht alle Patienten, die sich nach eigenen Angaben die Eigeninjektion vor Schulung zutrauen würden auch wirklich in der Lage waren, sie durchzuführen. Ähnlich wie bei den oben beschriebenen Punkten war das Sicherheitsgefühl zur Einschätzung einer beginnenden NNK bzw. zum Umgang mit einer solchen Komplikation nach 6-9 Monaten im Vergleich zu direkt nach Schulung rückläufig. Damit vereinbar sind Ergebnisse einer holländischen Studie von van der Meij et al., nach denen ein oder zwei Trainingskonsultationen nicht ausreichend sind, um eine anhaltende Kompetenz im Selbstmanagement der Patienten zu erreichen [82]. Die regelmäßige (zum Beispiel jährliche) Teilnahme an Schulungsveranstaltungen erscheint somit essentiell und

#### 4 DISKUSSION

sollte allen Patienten empfohlen werden. In diesem Kontext kann die Erweiterung des bisherigen Schulungsprogramms in ein Anfänger- und Fortgeschrittenenmodul erwogen werden, womit die Schulung an die Vorkenntnisse der Patienten angepasst werden könnte. Hierbei ist allerdings zu bedenken, dass die gemeinsame Teilnahme von erfahrenen und unerfahrenen, jungen und alten Patienten sowie Patienten mit unterschiedlicher Genese der NNI an einer Veranstaltung im Hinblick auf einen Erfahrungsaustausch durchaus von Vorteil sein kann. Bei einer Aufteilung in verschiedene Module bestünde die Gefahr einer Beeinträchtigung der positiven Dynamik durch Einschränkung der Heterogenität der Teilnehmer.

Interessanterweise ließen sich bei den meisten Fragen zur subjektiven Einschätzung signifikante Unterschiede im Hinblick auf die Krankheitsdauer nachweisen. So waren die Angaben zum Informationsstatus „NNI“ und „Dosisanpassung“ der Patienten, die zum Schulungszeitpunkt bereits seit mehr als zehn Jahren an einer NNI erkrankt waren, in FB 1 durchschnittlich signifikant besser als die der Patienten, die nicht so lange an der Erkrankung litten. Dies ist möglicherweise auf deren ausgeprägtere Erfahrung zurückzuführen. Erfreulicherweise konnte in FB 2 und 3 dieser signifikante Unterschied nicht mehr gezeigt werden, sodass erneut davon auszugehen ist, dass insbesondere auch Patienten mit kurzer Krankheitsdauer und wenig Erfahrung von der Schulung profitieren (siehe Kapitel 3.3.1). Die Frage nach dem Sicherheitsgefühl der Patienten bezüglich der Dosisadaptation wurde allerdings in allen drei FB von den Patienten mit einer Krankheitsdauer von mehr als zehn Jahren signifikant besser beantwortet (Kapitel 3.3.3). Für die HC-Dosisanpassung sind Erfahrungswerte sicherlich besonders wichtig, da sie oftmals eine Herausforderung für Patienten darstellt und selbstständig wichtige Entscheidungen getroffen werden müssen. Um diese Differenz weitestgehend auszugleichen, sollte daher insbesondere bei Patienten mit kurzer Krankheitsdauer in der Schulung mehr Fokus auf Dosisanpassung und Eigeninjektion gelegt werden. Auch die Fragen nach Sicherheit, und Zutrauen einer Eigeninjektion sowie nach dem Umgang mit einer beginnenden NNK wurden tendenziell von Patienten mit längerer Krankheitsdauer besser eingeschätzt (Kapitel 3.3.3 bis 3.3.5). In Anbetracht der Tatsache, dass bei der Auswertung des Wissensstandes keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten

#### 4 DISKUSSION

mit unterschiedlicher Krankheitsdauer nachgewiesen werden konnten (Kapitel 3.2.5), wird umso deutlicher, dass die subjektive Sicherheit nicht zwangsläufig von einem höheren Grad an theoretischem Wissen abhängt, sondern zu einem großen Teil auf Erfahrungen basiert. Dies sei als Anregung dafür erwähnt, die Schulungen weitestgehend interaktiv zu gestalten, viele alltagsnahe Beispiele zu integrieren und möglichst auf trockene Frontalvorträge zu verzichten. Nichtsdestotrotz ist ein gewisses Fundament an theoretischem Wissen für Patienten unabdingbar und sollte in jeder Schulung gelehrt bzw. aufgefrischt werden.

In Bezug auf das Zutrauen der Eigeninjektion konnten außerdem signifikante Unterschiede bei den Untergruppen „Alter“ und „Geschlecht“ gefunden werden (Kapitel 3.3.4): Sowohl vor der Schulung als auch 6-9 Monate danach gaben signifikant mehr jüngere Patienten ( $\leq 55$  a) an, sich die Eigeninjektion von HC zuzutrauen. Direkt nach der Schulung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen älteren und jüngeren Patienten verifiziert werden. Dies ist als weiteres Argument für eine wiederholte Schulung aufzufassen, um ebenjene Diskrepanz in Zukunft weitestgehend anzugleichen. Wie bereits in Kapitel 4.2 dargelegt, sollten besonders für ältere Patienten außerdem adäquate Hilfsmittel wie schulungsbegleitende Informations- und Übungsbroschüren für das alltägliche Leben zur Verfügung gestellt werden. Zu erwägen sind außerdem separate, intensivere Schulungen bzw. kurzfristige Auffrischungen für ältere Patienten. Sowohl vor als auch direkt nach der Schulung gaben signifikant mehr Männer an, sich die Eigeninjektion von HC zuzutrauen. 6-9 Monate nach der Schulung konnte dieser Unterschied nicht mehr nachgewiesen werden. Es wurde in dieser Studie nicht dokumentiert, wie viele Männer und Frauen die Möglichkeit der Übung der Eigeninjektion unter Aufsicht während der Schulungsveranstaltung tatsächlich in Anspruch nahmen, sodass keine Aussage darüber getroffen werden kann, ob der Unterschied darauf zurückzuführen ist, dass evtl. Männer die Eigeninjektion im Rahmen der Schulung auch häufiger trainiert haben. Umso wichtiger ist es, allgemein alle Patienten zu motivieren, die Eigeninjektion in Vorbereitung für den Ernstfall während der Schulung unter Aufsicht zu üben.

### 4.5 Einschränkungen der Studie

Obwohl in diese prospektive, multizentrische Analyse eine große Anzahl an NNI-Patienten eingeschlossen wurde, so ergeben sich doch einige Limitationen: Zunächst ist zu bedenken, dass nur ein Teil der Patienten tatsächlich alle drei FB bearbeitet hat und damit für die vergleichenden Auswertungen über mehrere Monate herangezogen werden konnte. Während die Fragen, die sich vor allem mit dem bisherigen Verlauf der Erkrankung vor Teilnahme an einer Schulungsveranstaltung beschäftigten, innerhalb des Gesamtkollektivs von  $n = 526$  betrachtet wurden, mussten für die Evaluation der Gesamtpunktzahlentwicklungen bzw. Veränderungen der subjektiven Einschätzungen  $n = 127$  Patienten ausgeschlossen werden, da hier der dritte FB nicht vorlag. Entlastend sei dazu erwähnt, dass es sich bei der Patientengruppe 2 mit  $n = 399$  (Kapitel 3.1.1) noch immer um eine hohe Anzahl an Studienteilnehmern handelt, mit der die Voraussetzung der Normalverteilung für die entsprechend angewendeten statistischen Tests stets erfüllt war.

Da die Erhebung lediglich auf FB basierte, ist nicht auszuschließen, dass die Ergebnisse zum Teil durch unterschiedliche Interpretationen der Fragen durch die Patienten beeinflusst wurden. Außerdem wurde der erste FB vor der Schulung wie auch der letzte FB nach 6-9 Monaten von den Patienten nicht unter Aufsicht in den Schulungszentren, sondern zu Hause bearbeitet, nachdem er postalisch zugesendet wurde. Ob die Patienten dabei Hilfsmittel in Anspruch nahmen, bleibt unbekannt. Dies könnte zu falsch hohen Gesamtpunktzahlen im Wissenstest geführt haben. Außerdem wurden durch das Rekrutierungsverfahren (Kapitel 2.2.1) fast ausschließlich Patienten in die Studie eingeschlossen, die vorher bereits regelmäßig an eines der oben beschriebenen Schulungszentren angebunden waren. Das bedeutet, dass diese Patienten schon vor der Einführung der standardisierten Gruppenschulungen durch Mitarbeiter von spezialisierten Zentren betreut wurden, sodass sie möglicherweise auch schon vor der Teilnahme besser ausgebildet waren, als Patienten, die in weniger spezialisierten Einrichtungen behandelt werden. Eine weitere Einschränkung, die sich im Hinblick auf die Gesamtpunktzahlen bemerkbar machen könnte, ist, dass in dieser Studie der Bildungsstand der Teilnehmer nicht erfasst wurde. Van der Meij et al. dagegen erkannten



#### 4 DISKUSSION

einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Wissen der Patienten und deren Bildungsgrad [82].

Obwohl die Standardisierung der Schulungen zum Fundament der vorliegenden Arbeit gehört, können geringfügige Variationen der Ausführung zwischen verschiedenen Zentren kaum vermieden werden. Da die Schulungsveranstaltungen auch in Zukunft von vielen Menschen mit unterschiedlichen Funktionen (Ärzte/Ärztinnen, ArzthelferInnen etc.) geleitet werden können, sind individuelle Abweichungen nicht auszuschließen. Essentiell dabei ist, dass alle medizinischen Einrichtungen, an denen das Schulungsprogramm aufgenommen werden soll, vorher mit mindestens einem ärztlichen und einem pflegerischen Mitarbeiter an einer Zertifizierungsveranstaltung der DGE teilnehmen müssen, um die Berechtigung zur Durchführung der Schulungen zu erlangen. Für alle Auswertungen bzgl. NNK im bisherigen Krankheitsverlauf (vor Teilnahme an einer Schulung) wurden die Daten auf Plausibilität überprüft (siehe Kapitel 3.1.5) und Fälle „mit NNK“ aber „ohne parenterale HC-Gabe“ in der Vergangenheit aus den Berechnungen ausgeschlossen, um lediglich laut Definition schlüssige Daten zu betrachten. Falls dabei tatsächlich eine NNK in der Vergangenheit aufgetreten sein sollte, die beispielsweise durch Unwissenheit des Patienten oder Fehldiagnose durch medizinisches Personal nicht leitliniengerecht behandelt wurde, entfiel so deren Berücksichtigung für die Auswertung in der vorliegenden Arbeit. Da in FB 1 die Frequenz von NNK lediglich retrospektiv und ohne Angabe eines spezifischen Zeitraumes erfragt wurde, kann in dieser Studie keine Aussage zur Inzidenz von NNK getroffen werden. Des Weiteren wurde nicht erfasst, ob und wie viele NNK im Verlauf nach Schulung bei den Patienten auftraten, da der Zeitraum von 6-9 Monaten als zu kurz für eine substanzielle Aussage eingeschätzt wurde.

Weitere Erhebungen sind notwendig, um den langfristigen Nutzen der Gruppenschulungen zu prüfen. Da in der vorliegenden Arbeit lediglich das theoretische Wissen sowie die subjektive Einschätzung der NNI-Patienten zum Umgang mit ihrer Erkrankung untersucht wurden, sind zusätzliche Analysen zur Prävalenz von NNK, Hospitalisierungen aufgrund von NNK sowie der Mortalität bei standardisiert geschulten Patienten unverzichtbar, um einen diesbezüglichen positiven Einfluss der standardisierten Schulung nachzuweisen.

### **4.5.1 Gefahren einer standardisierten, abrechenbaren Schulung**

Wichtig ist, dass eine durchgeführte Eigeninjektion des Patienten nicht den anschließenden Arztkontakt ersetzt. Allen Teilnehmern sollte ausdrücklich nahegelegt werden, dass diese nur zur Überbrückung der Zeit von Beginn der Symptome einer NNK bis zur Vorstellung bei einem Arzt dienen sollte. So kann in Zusammenschau der klinischen Befunde die Entscheidung zur angemessenen Weiterbehandlung (stationär/ambulant) getroffen werden. Entsprechend sollten Schulungen nur von zertifiziertem endokrinologischen Fachpersonal durchgeführt werden, um sicher zu gehen, dass den teilnehmenden Patienten das richtige Verhalten im Notfall vermittelt wird. Eine Gefahr einer abrechenbaren Schulung besteht darin, dass auch Mediziner, die nicht auf die Endokrinologie (und v. a. Nebennierenerkrankungen) spezialisiert sind, diese aus finanziellen Gründen durchführen könnten. Umso bedeutsamer ist die obligate Teilnahme der Schulungsteams an einer Zertifizierungsveranstaltung der DGE, sowie die genaue Buchführung über die medizinischen Einrichtungen, an denen das standardisierte Programm offeriert wird. Zu erwägen wäre ebenfalls eine verpflichtende Auffrischung der Zertifizierung mit erneuter Anpassung des Curriculums sowie der Erläuterung von neuesten Erkenntnissen.

### 5 ZUSAMMENFASSUNG

Da bei NNI-Patienten trotz etablierter Substitutionstherapie eine erhöhte Mortalität nachgewiesen wurde, kommt der Prävention von NNK eine starke Bedeutung zu [48, 49]. Ein wichtiges Element dabei ist die konsequente Schulung von Patienten und deren Angehörigen. Mithilfe des in der vorliegenden Arbeit evaluierten Schulungsprogramms konnte die Grundlage für eine zukünftig ausgereifere NNK-Präventionsarbeit für Patienten mit einer NNI in Deutschland geschaffen werden. Kern der Studie war eine standardisierte 90-120-minütige Gruppenschulung, die in acht Zentren durchgeführt wurde. Mittels Fragebogenerhebung zu drei verschiedenen Zeitpunkten (vorher, direkt nachher, 6-9 Monate nachher) wurde der Wissenstand sowie subjektive Einschätzungen der Patienten zum Umgang mit ihrer Erkrankung evaluiert. Die Patienten schnitten nach Teilnahme an einer standardisierten Schulungsveranstaltung im Wissenstest deutlich besser ab und schätzten den eigenen Informationsstatus sowie das subjektive Sicherheitsgefühl als höher ein. Außerdem stieg die Anzahl der Personen, die sich in einer Notfallsituation die Eigeninjektion von HC zutrauen würden, signifikant. Damit zeigt das hier vorgestellte interaktive Training einen eindrucksvollen, positiven Effekt auf den Alltag von NNI-Patienten, die dieses zu jedem untersuchten Zeitpunkt in jeweils > 90 % der Fälle als Lebensqualität-verbessernd einstufen. Obwohl sich die Gesamtpunktzahlen im Wissenstest zwischen dem Zeitpunkt direkt nach einer Schulung und nach 6-9 Monaten nicht signifikant unterschieden, war zumindest in den subjektiven Einschätzungsfragen (beispielsweise bzgl. des Informationsstatus, des Sicherheitsgefühls und des Eigeninjektions-Zutrauens) ein statistisch bedeutsamer Rückgang zu verzeichnen. Dies sollte, auch in Zusammenschau mit der Literatur, als Hinweis dafür aufgefasst werden, dass eine einzelne Schulung pro Patient nicht ausreichend ist. Die zumindest jährliche Wiederholung der geschulten Inhalte wäre deshalb zu empfehlen. Außerdem kann für die Zukunft eine Differenzierung mehrerer Module (z. B. Anfänger und Fortgeschrittene) erwogen werden, um den Teilnehmern mit ähnlicher Ausgangskompetenz das entsprechend passende Umfeld zu ermöglichen.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Benninghoff, A. und Drenckhahn, D., *Anatomie - Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie - Band 2*. 16. Aufl. 2004, München: Elsevier. 206-14.
2. Waschke, J., Böckers, T. M., und Paulsen, F., *Anatomie - Das Lehrbuch*. 2015, München: Elsevier. 364-5.
3. Lüllmann-Rauch, R., *Taschenlehrbuch Histologie*. 3. Aufl. 2009, Kiel: Georg Thieme Verlag. 427-32.
4. Rassow, J., Hauser, K., Netzker, R., und Deutzmann, R., *Duale Reihe Biochemie*. 3. Aufl. 2012, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 569-76, 588-97.
5. Benninghoff, A. und Drenckhahn, D., *Taschenbuch Anatomie*. 2008, München: Elsevier. 368-70.
6. Speckmann, E. J., Hescheler, J., und Köhling, R., *Physiologie*. 6. Aufl. 2013, München: Elsevier. 716-25.
7. Gekle, M., Wischmeyer, E., Gründer, S., Petersen, M., Schwab, A., Markwardt, F., Klöcker, N., Pape, H.-C., Baumann, R., und Marti, H., *Taschenlehrbuch Physiologie*. 2. Aufl. 2015, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 506-12.
8. Hick, C. und Hick, A., *Intensivkurs Physiologie*. 5. Aufl. 2006, München: Elsevier. 216-20.
9. Horn, F., Moc, I., Schneider, N., Grillhösl, C., Berghold, S., und Lindenmeier, G., *Biochemie des Menschen - Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 3. Aufl. 2005, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 365-71.
10. Schartl, M., Gessler, M., und von Eckardstein, A., *Biochemie und Molekularbiologie des Menschen*. 1. Aufl. 2009, München: Elsevier. 373-81.
11. Ulick, S., *Cortisol as mineralocorticoid*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. 81(4): p. 1307-8.
12. Arlt, W. und Allolio, B., *Adrenal insufficiency*. Lancet, 2003. 361(9372): p. 1881-93.
13. Quinkler, M., *[Addison's disease]*. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2012. 107(6): p. 454-9.
14. Bancos, I., Hahner, S., Tomlinson, J., und Arlt, W., *Diagnosis and management of adrenal insufficiency*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015. 3(3): p. 216-26.
15. Allolio, B. und Schulte, H. M., *Praktische Endokrinologie*. 2. Aufl. 2010, München: Elsevier.
16. Soule, S., *Addison's disease in Africa--a teaching hospital experience*. Clin Endocrinol (Oxf), 1999. 50(1): p. 115-20.
17. Pulzer, A., Burger-Stritt, S., und Hahner, S., *[Addison's disease : Primary adrenal insufficiency]*. Internist (Berl), 2016. 57(5): p. 457-69.
18. Bornstein, S. R., Breidert, M., Ehrhart-Bornstein, M., Kloos, B., und Scherbaum, W. A., *Plasma catecholamines in patients with Addison's disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 1995. 42(2): p. 215-8.
19. Charmandari, E., Nicolaidis, N. C., und Chrousos, G. P., *Adrenal insufficiency*. Lancet, 2014. 383(9935): p. 2152-67.
20. Mason, A. S., Meade, T. W., Lee, J. A., und Morris, J. N., *Epidemiological and clinical picture of Addison's disease*. Lancet, 1968. 2(7571): p. 744-7.

21. Willis, A. C. und Vince, F. P., *The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK*. Postgrad Med J, 1997. 73(859): p. 286-8.
22. Lovas, K. und Husebye, E. S., *High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway*. Clin Endocrinol (Oxf), 2002. 56(6): p. 787-91.
23. Meyer, G., Neumann, K., Badenhoop, K., und Linder, R., *Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008-2012*. Eur J Endocrinol, 2014. 170(3): p. 367-73.
24. Quinkler, M., Beuschlein, F., Hahner, S., Meyer, G., Schofl, C., und Stalla, G. K., *Adrenal cortical insufficiency--a life threatening illness with multiple etiologies*. Dtsch Arztebl Int, 2013. 110(51-52): p. 882-8.
25. Ekman, B., Fitts, D., Marelli, C., Murray, R. D., Quinkler, M., und Zelissen, P. M., *European Adrenal Insufficiency Registry (EU-AIR): a comparative observational study of glucocorticoid replacement therapy*. BMC Endocr Disord, 2014. 14: p. 40.
26. Bleicken, B., Hahner, S., Ventz, M., und Quinkler, M., *Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients*. Am J Med Sci, 2010. 339(6): p. 525-31.
27. Oelkers, W., *Adrenal insufficiency*. N Engl J Med, 1996. 335(16): p. 1206-12.
28. Bornstein, S. R., Allolio, B., Arlt, W., Barthel, A., Don-Wauchope, A., Hammer, G. D., Husebye, E. S., Merke, D. P., Murad, M. H., Stratakis, C. A., und Torpy, D. J., *Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. 101(2): p. 364-89.
29. Grossman, A. B., *Clinical Review#: The diagnosis and management of central hypoadrenalism*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95(11): p. 4855-63.
30. Park, J., Didi, M., und Blair, J., *The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency during childhood and adolescence*. Arch Dis Child, 2016. 101(9): p. 860-5.
31. Oelkers, W., Diederich, S., und Bahr, 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. 75(1): p. 259-64.
32. Betterle, C. und Morlin, L., *Autoimmune Addison's disease*. Endocr Dev, 2011. 20: p. 161-72.
33. Erichsen, M. M., Lovas, K., Skinningsrud, B., Wolff, A. B., Undlien, D. E., Svartberg, J., Fougner, K. J., Berg, T. J., Bollerslev, J., Mella, B., Carlson, J. A., Erlich, H., und Husebye, E. S., *Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. 94(12): p. 4882-90.
34. Siegenthaler, W. , *Differentialdiagnose innerer Krankheiten*. 18. Aufl. 2000, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 680-691.
35. Esteban, N. V., Loughlin, T., Yergey, A. L., Zawadzki, J. K., Booth, J. D., Winterer, J. C., und Loriaux, D. L., *Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry*. J Clin Endocrinol Metab, 1991. 72(1): p. 39-45.
36. Husebye, E. S., Allolio, B., Arlt, W., Badenhoop, K., Bensing, S., Betterle, C., Falorni, A., Gan, E. H., Hulting, A. L., Kasperlik-Zaluska, A., Kampe, O., Lovas, K., Meyer, G., und Pearce, S. H., *Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-*

- up of patients with primary adrenal insufficiency. J Intern Med, 2014. 275(2): p. 104-15.*
37. Mah, P. M., Jenkins, R. C., Rostami-Hodjegan, A., Newell-Price, J., Doane, A., Ibbotson, V., Tucker, G. T., und Ross, R. J., *Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf), 2004. 61(3): p. 367-75.*
  38. Johannsson, G., Bergthorsdottir, R., Nilsson, A. G., Lennernas, H., Hedner, T., und Skrtic, S., *Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. Eur J Endocrinol, 2009. 161(1): p. 119-30.*
  39. Schatz, H., *Medizinische Kurznachrichten der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie: Hydrocortison-Präparat mit zweiphasischer Hormonfreisetzung nur 1x täglich zur Substitution bei Nebennierenschwäche. 2012 [zitiert 2018, 6. August]; Abrufbar unter: <https://blog.endokrinologie.net/hydrocortisonpraeparat-mit-zweiphasischer-hormonfreisetzung-558/>.*
  40. Johannsson, G., Lennernas, H., Marelli, C., Rockich, K., und Skrtic, S., *Achieving a physiological cortisol profile with once-daily dual-release hydrocortisone: a pharmacokinetic study. Eur J Endocrinol, 2016. 175(1): p. 85-93.*
  41. Nilsson, A. G., Bergthorsdottir, R., Burman, P., Dahlqvist, P., Ekman, B., Engstrom, B. E., Ragnarsson, O., Skrtic, S., Wahlberg, J., Achenbach, H., Uddin, S., Marelli, C., und Johannsson, G., *Long-term safety of once-daily, dual-release hydrocortisone in patients with adrenal insufficiency: a phase 3b, open-label, extension study. Eur J Endocrinol, 2017. 176(6): p. 715-725.*
  42. Arlt, W., Rosenthal, C., Hahner, S., und Allolio, B., *Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. 64(4): p. 384-9.*
  43. Lang, K., Burger-Stritt, S., und Hahner, S., *Is DHEA replacement beneficial in chronic adrenal failure? Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2015. 29(1): p. 25-32.*
  44. Hahner, Stefanie, Loeffler, Melanie, Fassnacht, Martin, Weismann, Dirk, Koschker, Ann-Cathrin, Quinkler, Marcus, Decker, Oliver, Arlt, Wiebke, und Allolio, Bruno, *Impaired Subjective Health Status in 256 Patients with Adrenal Insufficiency on Standard Therapy Based on Cross-Sectional Analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. 92(10): p. 3912-3922.*
  45. Oksnes, M., Ross, R., und Lovas, K., *Optimal glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2015. 29(1): p. 3-15.*
  46. Alonso, N., Granada, M. L., Lucas, A., Salinas, I., Reverter, J., Oriol, A., und Sanmarti, A., *Evaluation of two replacement regimens in primary adrenal insufficiency patients. effect on clinical symptoms, health-related quality of life and biochemical parameters. J Endocrinol Invest, 2004. 27(5): p. 449-54.*
  47. Andela, C. D., Staufienbiel, S. M., Joustra, S. D., Pereira, A. M., van Rossum, E. F., und Biermasz, N. R., *Quality of life in patients with adrenal insufficiency correlates stronger with hydrocortisone dosage, than with long-term systemic cortisol levels. Psychoneuroendocrinology, 2016. 72: p. 80-6.*

48. Erichsen, M. M., Lovas, K., Fougner, K. J., Svartberg, J., Hauge, E. R., Bollerslev, J., Berg, J. P., Mella, B., und Husebye, E. S., *Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death*. Eur J Endocrinol, 2009. 160(2): p. 233-7.
49. Bergthorsdottir, R., Leonsson-Zachrisson, M., Oden, A., und Johannsson, G., *Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(12): p. 4849-53.
50. Allolio, B., *Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis*. Eur J Endocrinol, 2015. 172(3): p. R115-24.
51. Hahner, S., Spinnler, C., Fassnacht, M., Burger-Stritt, S., Lang, K., Milovanovic, D., Beuschlein, F., Willenberg, H. S., Quinkler, M., und Allolio, B., *High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100(2): p. 407-16.
52. White, K. und Arlt, W., *Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event*. Eur J Endocrinol, 2010. 162(1): p. 115-20.
53. Hahner, S., Loeffler, M., Bleicken, B., Drechsler, C., Milovanovic, D., Fassnacht, M., Venz, M., Quinkler, M., und Allolio, B., *Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies*. Eur J Endocrinol, 2010. 162(3): p. 597-602.
54. Reisch, N., Willige, M., Kohn, D., Schwarz, H. P., Allolio, B., Reincke, M., Quinkler, M., Hahner, S., und Beuschlein, F., *Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency*. Eur J Endocrinol, 2012. 167(1): p. 35-42.
55. Ritzel, K., Beuschlein, F., Mickisch, A., Osswald, A., Schneider, H. J., Schopohl, J., und Reincke, M., *Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98(10): p. 3939-48.
56. Smans, L. C., Van der Valk, E. S., Hermus, A. R., und Zelissen, P. M., *Incidence of adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency*. Clin Endocrinol (Oxf), 2016. 84(1): p. 17-22.
57. Martin, C., Steinke, T., Bucher, M., und Raspe, C., *[Perioperative Addisonian crisis]*. Anaesthetist, 2012. 61(6): p. 503-11.
58. Burger-Stritt, S. und Hahner, S., *[Adrenal Insufficiency]*. Dtsch Med Wochenschr, 2016. 141(24): p. 1740-1742.
59. Hahner, S., Arlt, W., und Allolio, B., *[Adrenal crisis. Diagnostic and therapeutic management of acute adrenal cortex insufficiency]*. Internist (Berl), 2003. 44(10): p. 1243-52.
60. Puar, T. H., Stikkelbroeck, N. M., Smans, L. C., Zelissen, P. M., und Hermus, A. R., *Adrenal Crisis: Still a Deadly Event in the 21st Century*. Am J Med, 2016. 129(3): p. 339.e1-9.
61. Tucci, V. und Sokari, T., *The clinical manifestations, diagnosis, and treatment of adrenal emergencies*. Emerg Med Clin North Am, 2014. 32(2): p. 465-84.
62. Tobin, M. V. und Morris, A. I., *Addison's disease presenting as anorexia nervosa in a young man*. Postgrad Med J, 1988. 64(758): p. 953-5.

63. Balasubramanian, S. S. und Bose, D., *Adrenal crisis presenting as an acute abdomen*. *Anaesthesia*, 2006. 61(4): p. 413-4.
64. Lane, J. D., Keenan, N. G., Bouloux, P., und Rogers, D., *A heart without hormones*. *Lancet*, 2012. 379(9829): p. 1922.
65. Komuro, J., Kaneko, M., Ueda, K., Nitta, S., Kasao, M., und Shirai, T., *Adrenal insufficiency causes life-threatening arrhythmia with prolongation of QT interval*. *Heart Vessels*, 2016. 31(6): p. 1003-5.
66. Quinkler, M. und Hahner, S., *What is the best long-term management strategy for patients with primary adrenal insufficiency?* *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012. 76(1): p. 21-5.
67. Jung, C. und Inder, W. J., *Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery*. *Med J Aust*, 2008. 188(7): p. 409-13.
68. Rushworth, R. L., Torpy, D. J., und Falhammar, H., *Adrenal crises: perspectives and research directions*. *Endocrine*, 2017. 55(2): p. 336-345.
69. Joseph, R. M., Hunter, A. L., Ray, D. W., und Dixon, W. G., *Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review*. *Semin Arthritis Rheum*, 2016. 46(1): p. 133-41.
70. Yanase, T., Tajima, T., Katabami, T., Iwasaki, Y., Tanahashi, Y., Sugawara, A., Hasegawa, T., Mune, T., Oki, Y., Nakagawa, Y., Miyamura, N., Shimizu, C., Otsuki, M., Nomura, M., Akehi, Y., Tanabe, M., und Kasayama, S., *Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline [Opinion]*. *Endocr J*, 2016. 63(9): p. 765-784.
71. Wass, J. A. und Arlt, W., *How to avoid precipitating an acute adrenal crisis*. *Bmj*, 2012. 345: p. e6333.
72. Gargya, A., Chua, E., Hetherington, J., Sommer, K., und Cooper, M., *Acute adrenal insufficiency: an aide-memoire of the critical importance of its recognition and prevention*. *Intern Med J*, 2016. 46(3): p. 356-9.
73. Hahner, S., Burger-Stritt, S., und Allolio, B., *Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency*. *Eur J Endocrinol*, 2013. 169(2): p. 147-54.
74. Rushworth, R. L., Bischoff, C., und Torpy, D. J., *Preventing adrenal crises: home-administered subcutaneous hydrocortisone is an option*. *Intern Med J*, 2017. 47(2): p. 231-232.
75. Newrick, P. G., Braatvedt, G., Hancock, J., und Corral, R. J., *Self-management of adrenal insufficiency by rectal hydrocortisone*. *Lancet*, 1990. 335(8683): p. 212-3.
76. Ni Chroinin, M., Fallon, M., Kenny, D., Moriarty, S., Hoey, H., und Costigan, C., *Rectal hydrocortisone during vomiting in children with adrenal insufficiency*. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2003. 16(8): p. 1101-4.
77. De Vroede, M., Beukering, R., Spit, M., und Jansen, M., *Rectal hydrocortisone during stress in patients with adrenal insufficiency*. *Arch Dis Child*, 1998. 78(6): p. 544-7.
78. Burger-Stritt, S., Bachmann, L., Kurlbaum, M., und Hahner, S., *Emergency treatment of adrenal crisis with prednisone suppositories: a bioequivalence study in female patients with Addison's disease*. *Endocr Connect*, 2019. 8(4): p. 425-434.



79. Kampmeyer, D., Lehnert, H., Moenig, H., Haas, C. S., und Harbeck, B., *A strong need for improving the education of physicians on glucocorticoid replacement treatment in adrenal insufficiency: An interdisciplinary and multicentre evaluation.* Eur J Intern Med, 2016. 33: p. e13-5.
80. Harbeck, B., Brede, S., Witt, C., Sufke, S., Lehnert, H., und Haas, C., *Glucocorticoid replacement therapy in adrenal insufficiency--a challenge to physicians?* Endocr J, 2015. 62(5): p. 463-8.
81. van Eck, J. P., Gobbens, R. J., Beukers, J., Geilvoet, W., van der Lely, A. J., und Neggers, S. J., *Much to be desired in self-management of patients with adrenal insufficiency.* Int J Nurs Pract, 2016. 22(1): p. 61-9.
82. van der Meij, N. T., van Leeuwen, R. S., Vervoort, S. C., und Zelissen, P. M., *Self-management support in patients with adrenal insufficiency.* Clin Endocrinol (Oxf), 2016. 85(4): p. 652-9.
83. Shepherd, L. M., Tahrani, A. A., Inman, C., Arlt, W., und Carrick-Sen, D. M., *Exploration of knowledge and understanding in patients with primary adrenal insufficiency: a mixed methods study.* BMC Endocr Disord, 2017. 17(1): p. 47.
84. Chapman, S. C., Llahana, S., Carroll, P., und Horne, R., *Glucocorticoid therapy for adrenal insufficiency: nonadherence, concerns and dissatisfaction with information.* Clin Endocrinol (Oxf), 2016. 84(5): p. 664-71.
85. Mensing, C., Boucher, J., Cypress, M., Weinger, K., Mulcahy, K., Barta, P., Hosey, G., Kopher, W., Lasichak, A., Lamb, B., Mangan, M., Norman, J., Tanja, J., Yauk, L., Wisdom, K., und Adams, C., *National standards for diabetes self-management education.* Diabetes Care, 2007. 30 Suppl 1: p. S96-s103.
86. Otero, L. M., Zanetti, M. L., und Ogrizio, M. D., *Knowledge of diabetic patients about their disease before and after implementing a diabetes education program.* Rev Lat Am Enfermagem, 2008. 16(2): p. 231-7.
87. Repping-Wuts, H. J., Stikkelbroeck, N. M., Noordzij, A., Kerstens, M., und Hermus, A. R., *A glucocorticoid education group meeting: an effective strategy for improving self-management to prevent adrenal crisis.* Eur J Endocrinol, 2013. 169(1): p. 17-22.
88. Quinkler, M., Hahner, S., Johannsson, G., und Stewart, P. M., *Saving lives of patients with adrenal insufficiency: a pan-European initiative?* Clin Endocrinol (Oxf), 2014. 80(3): p. 319-21.
89. Hahner, S., Hemmelmann, N., Quinkler, M., Beuschlein, F., Spinnler, C., und Allolio, B., *Timelines in the management of adrenal crisis - targets, limits and reality.* Clin Endocrinol (Oxf), 2015. 82(4): p. 497-502.
90. Notter, A., Jenni, S., und Christ, E., *Evaluation of the frequency of adrenal crises and preventive measures in patients with primary and secondary adrenal insufficiency in Switzerland.* Swiss Med Wkly, 2018. 148: p. w14586.
91. Burger-Stritt, S., Kardonski, P., Pulzer, A., Meyer, G., Quinkler, M., und Hahner, S., *Management of adrenal emergencies in educated patients with adrenal insufficiency-A prospective study.* Clin Endocrinol (Oxf), 2018. 89(1): p. 22-29.
92. AdrenalNET, *Adrenal-APP.* [zitiert 2018, 30. September]; Abrufbar unter: <https://adrenals.eu/de/app/>.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

93. AdrenalNET, *Animationen*. [zitiert 2018, 30. September]; Abrufbar unter: <https://adrenals.eu/de/video/>.
94. Ellert, Ute und Kurth, Bärbel-Maria, *Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen in Deutschland*. 2013, Robert Koch-Institut.
95. Del Core, M. A., Ahn, J., Wukich, D. K., Liu, G. T., Lalli, T., VanPelt, M. D., und Raspovic, K. M., *Gender Differences on SF-36 Patient-Reported Outcomes of Diabetic Foot Disease*. *Int J Low Extrem Wounds*, 2018. 17(2): p. 87-93.
96. Sieverding, M. und Kendel, F., *[Gender (role) aspects in doctor-patient communication]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2012. 55(9): p. 1118-24.
97. Binder-Fritz, C. und Rieder, A., *[Gender, socioeconomic status, and ethnicity in the context of health and migration]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2014. 57(9): p. 1031-7.
98. Flemming, T. G. und Kristensen, L. O., *Quality of self-care in patients on replacement therapy with hydrocortisone*. *J Intern Med*, 1999. 246(5): p. 497-501.



# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Annemarie Barbara Eff  
Geburtsdatum/-ort: 20.07.1993 in Schmalkalden

## Schullaufbahn und Studium

2011 - 2018 Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
08/2013 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)  
04/2017 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)  
05/2018 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

## Dissertation

2015 - 2020 Medizinische Doktorandin im Fachbereich Endokrinologie,  
Universitätsklinikum Würzburg  
  
Titel: „Evaluation eines national standardisierten  
Schulungsprogrammes für Patienten mit Nebenniereninsuffizienz“

## Veröffentlichungen

2015-2018 Vorträge zum Dissertationsthema  
• 3. Schulungstreffen beim „Intensivkurs Endokrinologie“ Stuttgart  
• Annual Yare-Meeting Würzburg  
• 12. und 13. Deutsche Nebennierenkonferenz Rostock und  
Frankfurt am Main

05/2016 Eff, A.; Burger-Stritt, S. et al.:  
Evaluation of a German-wide Education Programme For  
Patients With Adrenal Insufficiency – First Interim Analysis“  
Posterpräsentation D.A.CH-Tagung München

2019 Eff, A.; Burger-Stritt, S.; Hahner, S.:  
„Wie verhalte ich mich richtig im Notfall? – Deutschlandweites  
Schulungsprogramm für Patienten mit chronischer  
Nebenniereninsuffizienz“ (Patientenzeitschrift „Glandula“ Heft Nr. 48)

2020 Burger-Stritt, S.; Eff, A. et al. (geteilte Erstautorenschaft):  
„Standardised patient education in adrenal insufficiency – a  
prospective evaluation of a multi-centre programme“  
(im März 2020 beim European Journal of Endocrinology eingereicht)