

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz

**Evaluation der vaginalen Prednison-Applikation im Vergleich zur
rektalen Verabreichung zur Prävention von
Nebennierenkrisen bei Patientinnen mit
chronischer Nebenniereninsuffizienz**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Linda Bachmann

aus Stuttgart

Würzburg, Dezember 2022

Referentin: Univ.-Prof. Dr. Stefanie Hahner
Koreferent: apl. Prof. Dr. med. Sebastian Häusler
Dekan: Univ.-Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Juli 2023

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. Nebenniere	1
1.1.1. Die Nebenniere.....	1
1.1.2. Hormone der Nebenniere und deren Funktion.....	1
1.1.3. Regulation durch Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse	5
1.2. Nebenniereninsuffizienz	7
1.2.1. Definition, klinisches Bild, historische Einordnung und Epidemiologie.....	7
1.2.2. Diagnostik.....	8
1.2.3. Therapie.....	9
1.2.4. Lebensqualität	11
1.2.5. Kormorbiditäten und Mortalität.....	11
1.3. Nebennierenkrisen	12
1.3.1. Definition.....	12
1.3.2. Epidemiologie	12
1.3.3. Pathophysiologie und Ursachen	13
1.3.4. Symptome	14
1.3.5. Therapie.....	14
1.3.6. Parenterale und enterale Applikation von Glukokortikoiden.....	15
1.3.7. Vaginale Medikamentenapplikation	16
1.3.8. Prävention	17
1.4. Relevanz und Ziel der Arbeit	19
1.5. Fragestellungen der Arbeit	20
2. MATERIAL UND METHODEN	21
2.1. Studienziel	21
2.1.1. Primäre Hypothese und Primäre Zielgröße	21
2.1.2. Sekundäre Hypothese und Sekundäre Zielgröße	21
2.2. Studiendesign	22
2.3. Studienmedikament	22
2.4. Studienprobanden	23

2.4.1.	Einschlusskriterien.....	24
2.4.2.	Ausschlusskriterien.....	24
2.4.3.	Patientenrekrutierung.....	25
2.4.4.	Abbruchkriterien	25
2.4.5.	Angaben zur ethischen und rechtlichen Basis	26
2.5.	Studienablauf	26
2.5.1.	Die Untersuchungstage	26
2.5.2.	Blutentnahmen.....	28
2.5.3.	Fragebogen.....	29
2.6.	Laborbestimmungen	30
2.6.1.	Prednisolon-Bestimmung	30
2.6.2.	ACTH-Bestimmung	30
2.7.	Sicherheit und Datenschutz	31
2.8.	Datenauswertung.....	33
2.8.1.	Pharmakokinetische Kenngrößen.....	33
2.8.2.	Statistische Analysen	34
2.9.	Qualität der Studie und Studienmonitoring	35
3.	ERGEBNISSE	36
3.1.	Umfrage zu präferierter Applikationsart	36
3.2.	Studienteilnehmer.....	37
3.2.1.	Alter, Größe und Gewicht.....	37
3.2.2.	Körperlicher Status und Nebenniereninsuffizienz.....	37
3.2.3.	Endokrine Begleiterkrankungen und Autoimmunes Polyendokrines Syndrom	39
3.2.4.	Weitere Begleiterkrankungen	40
3.3.	Pharmakokinetik	40
3.3.1.	Prednisolon-Werte	40
3.3.2.	Unterschiede in prä- und postmenopausalen Stichproben.....	46
3.3.3.	Unterschiede in Patientinnen mit und ohne vaginaler Trockenheit	48
3.3.4.	ACTH-Werte.....	49

3.3.5. ACTH nach Prednison-Suppositorien und Hydrokortison-Injektionen	51
3.4. Unerwünschte Ereignisse	56
3.5. Fragebogen	58
3.6. Antworten auf die Fragestellungen.....	60
4. DISKUSSION	62
5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	71
6. LITERATURVERZEICHNIS	73
Appendix.....	
I Abkürzungsverzeichnis.....	
II Abbildungsverzeichnis.....	
III Tabellenverzeichnis	
IV Danksagung.....	
V Lebenslauf.....	
VI Eigene Veröffentlichung	

1. EINLEITUNG

1.1. Nebenniere

1.1.1. Die Nebenniere

Die Nebenniere (NN) (*Glandula suprarenalis*) ist ein paarig angelegtes, endokrines Drüsenorgan, welches sich aus Nebennierenrinde (NNR) (*Cortex*) und Nebennierenmark (*Medulla*) zusammensetzt.^{1,2} Sie ist eine der spätesten dokumentierten Entdeckungen in der Anatomie des Menschen und zum ersten Mal von Bartholomäus Eustachius im Jahre 1564 erwähnt worden.^{3,4} Eine gesunde Nebenniere des Erwachsenen ist ca. 5 x 5 x 1,5 cm groß und wiegt 4 g.² Die paarigen Organe liegen retroperitoneal dem oberen Nierenpol an und befinden sich gut geschützt in einer eigenen Bindegewebskapsel.⁵ Durch die enge Lagebeziehung zu Leber und Vena cava inferior befindet sich die rechte dreieckige *Glandula suprarenalis* weiter kaudal.² Die linke halbmondförmige Nebenniere liegt der Magenhinterwand an.^{2,5}

Angepasst an die Sekretion von Hormonen handelt es sich um ein sehr gut durchblutetes Gewebe, welches aus der Aorta und ihren Äste gespeist wird.² Die linke Nebennierenvene drainiert über die linke Nierenvene in die untere Hohlvene, während die rechte Nebennierenvene direkt in diese mündet.²

1.1.2. Hormone der Nebenniere und deren Funktion

Die beiden Anteile der NN – Mark und Rinde – unterscheiden sich in Herkunft, Aufbau und Funktion wesentlich. Das Nebennierenmark ist Teil des prävertebralen sympathischen Systems und gibt über seine chromaffinen Zellen Adrenalin und Noradrenalin ab, die, neben einer Erhöhung von Gefäßtonus, Herzfrequenz Blutdruck und bereitgestellten Energiereserven, katabole Stoffwechselfvorgänge stimulieren.^{1,2,5,6}

Die NNR entsteht aus dem embryonalen Peritonealepithel (Zölomepithel) und sezerniert als inkretorische Drüse ihre Nebennierenrindenhormone in den Blutkreislauf.^{1,2} Die makroskopisch gelbliche NNR hat einen dreischichtigen

Aufbau und besteht histologisch größtenteils aus Säulen und Ballen von Epithelzellen (s. Abb. 1).²

In den drei Schichten der NNR werden verschiedene Gruppen von Steroidhormonen synthetisiert. Die Außenschicht (*Zona glomerulosa*) bildet Mineralkortikoide (v. a. Aldosteron, Corticosteron) und reguliert so den Blutdruck und Salz- und Wasserhaushalt. Mittig liegt die *Zona fasciculata*, die Glukokortikoide (v. a. Kortisol) produziert und hierüber metabolische und Stressfunktionen steuert. Die Innenschicht (*Zona reticularis*) sezerniert Vorstufen von Sexualhormonen (Androgene, v. a. Dehydroepiandrosteron (DHEA)). Beim geschlechtsreifen Menschen nimmt die *Zona fasciculata* 70 % des gesamten Volumens ein.^{1,2,8} Alle Steroidhormone der NNR werden durch enzymatische An- und Umbaumaßnahmen innerhalb der Zelle aus derselben Grundsubstanz Cholesterol aufgebaut. Wichtigste Quelle für Cholesterol ist das *low density lipoprotein* aus dem Blut, es kann aber auch vom glatten Endoplasmatischen Retikulum selbst hergestellt werden. Das Pro-Hormon Pregnenolon wird in den jeweiligen Rindenschichten zu Mineralkortikoiden, Glukokortikoiden und Androgenen umgewandelt.⁸

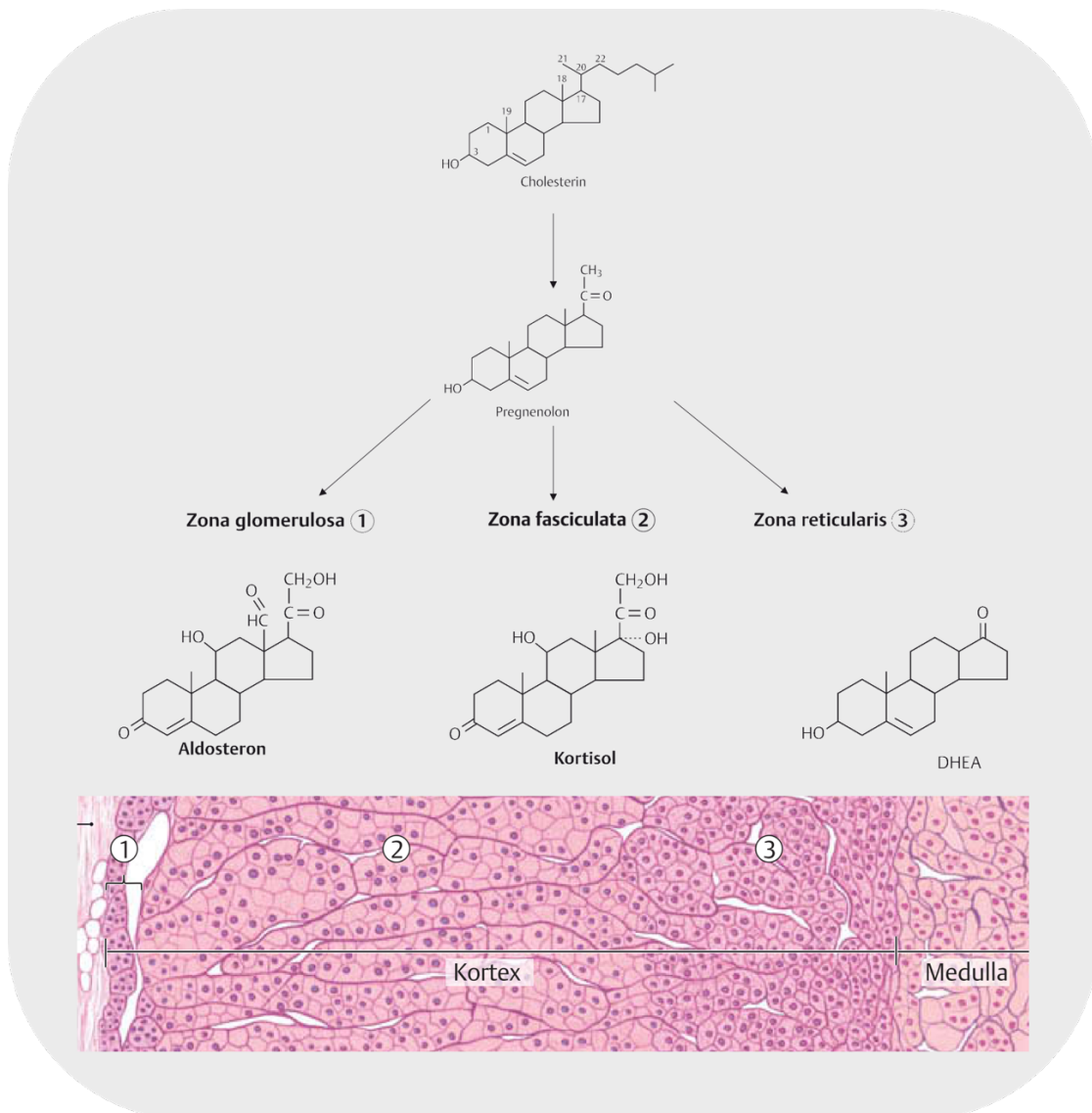


Abbildung 1: Hormonsynthese in den drei Schichten der NNR. Abbildung modifiziert nach *Physiologie, Behrends et. al, 2017⁸ S. 375* und *Anatomie, Aumüller et al., 2004, S. 791⁵* (Histologische Abbildung).

Glukokortikoide, benannt nach ihrer Bedeutung für den Glukosestoffwechsel, gehören zu den wichtigsten Stresshormonen des menschlichen Körpers. Kortisol bildet das Rückgrat der Anpassung an chronische Belastungssituationen. Aus der *Zona fasciculata* werden, einem zirkadianen Rhythmus mit maximaler Kortisolsekretion in den frühen Morgenstunden folgend, täglich 5-30 mg Kortisol sezerniert.⁹ Durch Steigerung von Lipolyse und Glukoneogenese wird Energie bereitgestellt. Überlebenswichtige Funktionen sind eine Regulation von Gefäßtonus und Kapillarpermeabilität sowie die ständige Anpassung des Organismus an seine Umwelt (Allostase). Über den Mineralkortikoid-Rezeptor

führen Glukokortikoide zu einer erhöhten renalen Kaliumausscheidung und einer vermehrten Natrium- und Wasserretention. Daraus resultiert ein Blutdruck- und Volumenanstieg. Sie wirken immunsuppressiv, antiallergisch und antiinflammatorisch. Im Bewegungsapparat und an der Haut wirken sie an Kollagen, Bindegewebe, Fibroblasten und Knochen katabol.¹⁰

Durch Stimulation mittels Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (s. Kap. 1.1.3.) kann unser Körper auf Stressfaktoren mit einer bis zu zehnfach gesteigerten Kortisolproduktion reagieren.¹¹ Als Besonderheit der NNR gilt eine direkte Hormonfreisetzung nach Stimulation der Synthese ohne Möglichkeit der Speicherung.^{2,9} Für den Transport zur Zielzelle werden Glukokortikoide überwiegend an Plasmaproteine gebunden (z. B. Kortisol zu 90 % an Transkortin/*cortico steroid binding protein*).⁸ Glukokortikoide können frei über die Zellmembran diffundieren und wirken dosisabhängig über einen fast ubiquitär verteilten intrazellulären Steroidrezeptor. Der gebildete Hormon-Rezeptor-Komplex bindet an regulatorische Promotorelemente und steigert oder mindert die Proteinbiosynthese von spezifischen Genen (s. Abb. 2).

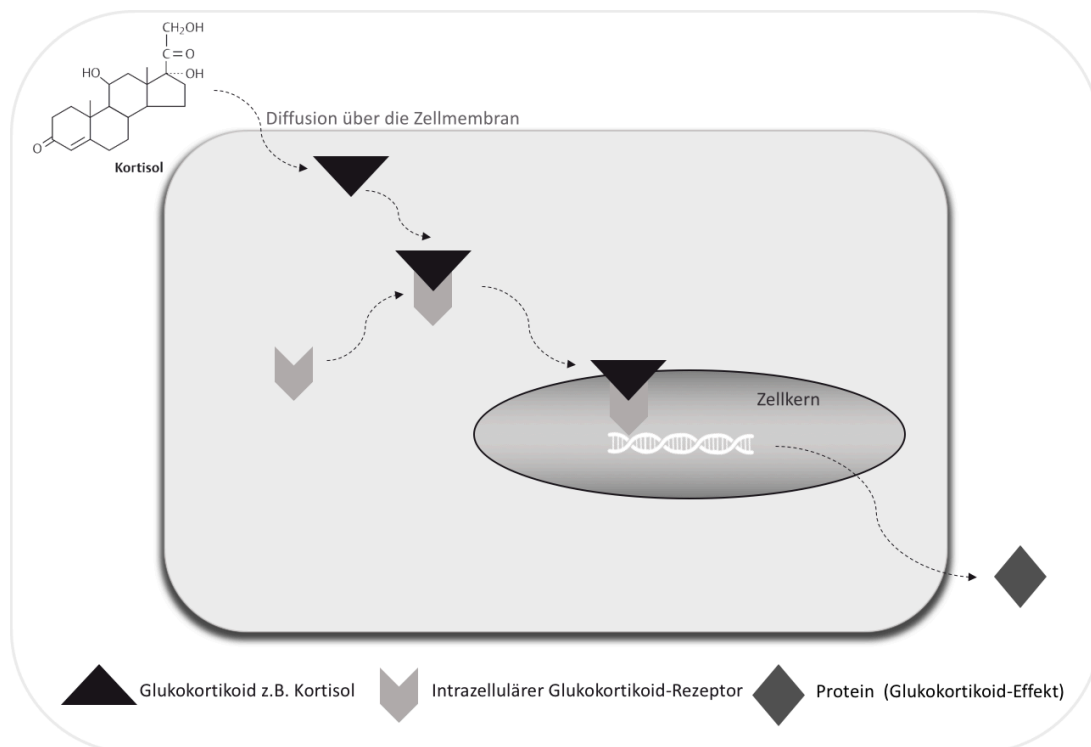


Abbildung 2: Zellulärer Wirkmechanismus von Kortisol. Abbildung modifiziert nach Therapie mit Glukokortikoiden: Risiken und Nebenwirkungen, Henzen, 2003, S. 442.¹²

Wichtige genomische Effekte sind z. B. die Bildung entzündungshemmender Proteine und die Verminderung entzündungsfördernder Zytokine. Es dauert ein bis zwei Stunden bis dieser Effekt eintritt.^{2,3,7,8} Einige Effekte können auch unabhängig von der Proteinbiosynthese, binnen Minuten spezifisch nicht-genomisch über steroidselektive Membranrezeptoren oder, bei sehr hohen Glukokortikoid-Dosen, unspezifisch nicht-genomisch über direkte Interaktionen an Membranen erzielt werden.^{2,7,8}

Die freigesetzten Hormone wirken Stunden bis Tage. In der Leber werden sie durch Hydrierung inaktiviert und die Abbauprodukte hauptsächlich renal ausgeschieden. Eine reversible Inaktivierung von Kortisol zu Kortison durch die 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase ist möglich.^{2,8,9}

In Phasen akuter Bedrohung und Stress ist ein schnelles Reagieren essenziell. Im Laufe der Evolution entwickelte sich ein komplexes Zusammenspiel verschiedenster Systeme. In einer ersten Welle kommt es binnen Sekunden zu einer gesteigerten Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Sympathikus, von Glukagon aus dem Pankreas und von *Corticotropin-Releasing-Hormon* (CRH) aus dem Hypothalamus. CRH führt etwa zehn Sekunden später zu einer Ausschüttung von Adrenocorticotropin bzw. adrenokortikotropen Hormon (ACTH) aus der Hypophyse. Die zweite, langsamere Welle (wenige min bis zu einer Stunde) wird durch vor allem intrazellulär wirkende Glukokortikoide aus der NNR vermittelt, deren Sekretion im Rahmen der ersten Welle durch ACTH stimuliert wurde. Die unmittelbaren physiologischen Anpassungen an die Stressreaktion sind: erhöhter Gefäßtonus, Energiebereitstellung, vermehrter zerebraler Blutfluss und Glukoseaufnahme, Verlust von Appetit und Sexualverhalten und allgemeinem Aufrechterhalten von homöostatischen Systemen wie Gewebeoxygenierung, Blut-pH und Körpertemperatur.^{13,14}

1.1.3. Regulation durch Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

Die *Zonae fasciculata* und *reticularis* der NNR stehen unter der Kontrolle des ACTH des Hypophysenvorderlappens (Adenohypophyse) und bilden eine

gemeinsame funktionelle Einheit. Zusammen mit dem übergeordneten Hypothalamus interagieren die Adenohypophyse und die NNR in Form der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse als indirekter Regelkreis.^{1,2} Von den parvozellulären Neuronen des *Nucleus paraventricularis* des Hypothalamus wird das Peptidhormon CRH pulsatil, mit höchster Amplitude am frühen Morgen, in das Portalvenensystem der Adenohypophyse ausgeschüttet. CRH reguliert in den corticotropen Drüsenzellen der *Pars distalis* und *intermedia* der Hypophyse die Transkription und Translation des Vorläuferhormons Pro-Opio-Melano-Cortin (POMC). Durch posttranslationelle Prozessierung entstehen aus POMC unter anderem ACTH und α -Melanotropin. Diese werden in den Blutkreislauf abgegeben. ACTH steigert innerhalb von Minuten die Bildung und Freisetzung von Kortisol in den endokrinen Zellen der NNR.²

Der Hormonspiegel wird ständig durch positive und negative Rückkopplungsmechanismen kontrolliert: ACTH aus der Hypophyse wirkt hemmend auf die vorgeschalteten CRH-produzierenden Neurone des Hypothalamus (kurze Rückkopplung) und durch eine Art Autoregulation auf die eigene Freisetzung (ultrakurze Rückkopplung). Das freie Kortisol hemmt die Freisetzung des CRH und des ACTH (lange Rückkopplung). Schnelle Steigerungen oder Senkungen des Hormonspiegels werden möglich (s. Abb. 3).⁸

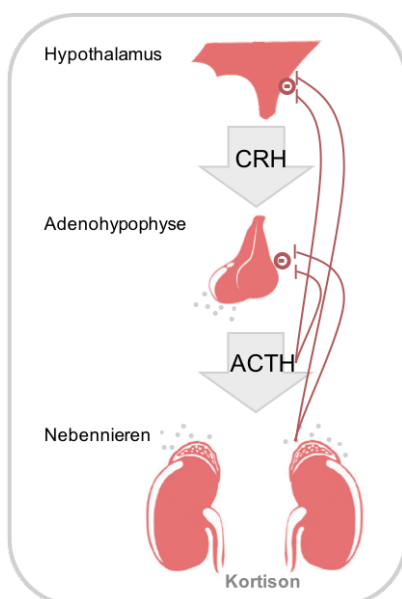


Abbildung 3: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse mit Rückkopplungsmechanismen. Abbildung modifiziert nach Taschenatlas Pharmakologie, Lüllmann et al., 2014, S. 237.⁴⁸

1.2. Nebenniereninsuffizienz

1.2.1. Definition, klinisches Bild, historische Einordnung und Epidemiologie

Thomas Addison hat im Jahre 1855 erstmals einen Symptomkomplex aus Trägheit und vermehrter Hautpigmentierung als Folge einer beidseitigen Zerstörung der Nebennieren beschrieben. Nach dem Erstbeschreiber wird die Nebenniereninsuffizienz (NNI) im Rahmen einer autoimmunen Adrenalitis Morbus Addison genannt.^{3,5,15} Entsprechend der Genese unterscheiden wir in primäre, sekundäre und tertiäre NNI. Die primäre NNI entsteht meist auf Boden einer autoimmunen Zerstörung des Nebennierenrindengewebes und geht mit einem Mangel an adrenalen Glukokortikoiden (v. a. Kortisol)¹⁶, Mineralkortikoiden (v. a. Aldosteron) und adrenalen Androgenen (z. B. DHEA) einher. 10-15 % der primären NNI entstehen u. a. durch die Folgen von Tuberkulose, *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (erworbenes Immunschwächesyndrom, AIDS), vaskulären, malignen und seltenen hereditären Erkrankungen wie z. B. Mutationen des DAX-1-Gens.¹⁶⁻¹⁸ Unter dem Begriff Autoimmunes Polyendokrines Syndrom werden vergesellschaftete koexistente Autoimmunerkrankungen zusammengefasst.

Durch den Ausfall der NNR bzw. der fehlenden Sezernierung von Kortisol bleibt die negative Rückkopplung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse aus. Es kommt zu einer erhöhten Synthese von hypophysärem POMC. Hieraus entstehen vermehrt ACTH und α -Melanozyten-stimulierendes-Hormon. Das α -Melanozyten-stimulierende-Hormon aktiviert die Melanozyten der Haut und verursacht so die typische Hyperpigmentierung bei Vorliegen einer primären NNI.^{2,19} Analog zu den verschiedenen fehlenden Steroidhormone treten folgende, direkt auf den Hormonmangel rückführbare, Symptome auf: Fatigue bzw. massiver Mangel an Energie durch Kortisol-Mangel, Hypotension, Hypovolämie und Salzhunger durch Aldosteron-Mangel und Libidoverlust durch DHEA- und Androgen-Mangel (insbesondere bei Frauen). Darüber hinaus sind weitere typische Symptome Niedergeschlagenheit bis hin zu depressiven Verhaltensauffälligkeiten, Übelkeit und Erbrechen, Gewichtsverlust/Kachexie, abdominale Schmerzen sowie oft auch Fieber. In einigen Fällen fanden sich

Veränderungen im Elektrokardiogramm (z. B. ST-Strecken-Veränderungen mit T-Negativierungen) und eine reversible Kardiomyopathie.^{20,21} In einem späteren Stadium kann es zu eingeschränkter Kognition und Somnolenz kommen. Die Entwicklung der genannten Symptome verläuft häufig schleichend über einen Zeitraum von einigen Wochen bis Jahren.¹⁹

Ursachen für sekundäre oder tertiäre NNI (ACTH- bzw. CRH-Mangel mit isoliertem Kortisoldefizit und Androgenmangel) sind z. B. Tumore, Entzündungen, Metastasen, das Sheehan-Syndrom (Hypophyseninsuffizienz durch postpartale Hypophysenblutung und Nekrose), infiltrative Erkrankungen (z. B. Sarkoidose) oder Schädelbestrahlungen. Unter langfristiger Pharmakotherapie mit Glukokortikoiden kann sich eine iatrogene NNI mit Atrophie der NNR entwickeln.¹⁰ 1968 wurde von Stuart Mason et al. eine Prävalenz von 39 pro eine Million beschrieben.²² Viele Studien konnten seitdem weitaus höhere Prävalenzen aufzeigen, so dass von einer ansteigenden Inzidenz auszugehen ist.^{23–28} In einer isländischen Studie eine Prävalenz von 221 pro eine Million Einwohner aufgezeigt²⁹, während in Skandinavien eine jährliche Inzidenz von 4-6 Fällen pro eine Million Einwohnern ermittelt wurde.^{25,26,28} Frauen sind weit öfter betroffen. Die Erstdiagnose einer NNI findet vor allem zwischen der zweiten und fünften Lebensdekade statt.^{16,27,30–32}

1.2.2. Diagnostik

Aufgrund der unspezifischen Symptomatik der NNI vergeht von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung häufig ein langer Zeitraum und die Diagnose wird im Rahmen einer akuten Dekompensation gestellt.¹⁹ Laborchemisch lässt sich durch den renalen Natriumverlust eine Hyponatriämie nachweisen, welche wiederum eine Erhöhung der Vasopressin- und Angiotensin-II-Spiegel im Plasma zur Folge hat. Eine Hyperkaliämie kann durch ein Aldosteron-Defizit, eine verringerte glomeruläre Filtration und eine Azidose bedingt sein. Besonders Kinder sind anfällig für eine Hypoglykämie.³³ In der spezifischen Diagnostik der NNI kommt, neben einer basalen Bestimmung der Hormonwerte (Kortisol, ACTH, DHEA, Aldosteron und Plasmareninkonzentration), der ACTH-Test (Stimulations-Kurzzeittest) zur Anwendung. Bei Vorliegen einer primären NNI ist

der Kortisol-Spiegel im Serum erniedrigt und der ACTH-Spiegel meist deutlich erhöht. Bei sekundärer/tertiärer NNI zeigt sich hingegen bei erniedrigtem basalen Kortisol-Spiegel ein niedriger oder niedrig-normaler ACTH-Spiegel. Im ACTH-Test werden dem Patienten nach basaler Bestimmung des Kortisol-Spiegels 250 µg Synacthen® intravenös (i. v.) verabreicht.¹⁷ Synacthen® hat eine ähnliche Wirkung wie ACTH und führt beim gesunden Menschen nach einer Stunde zu einem Anstieg des Serumkortisol-Spiegels um mindestens $7 \frac{\mu\text{g}}{\text{dl}}$ auf mindestens $18 \frac{\mu\text{g}}{\text{dl}}$. Bei funktionseingeschränkter NNR fehlt dieser Kortisol-Anstieg. Um die Ursachen einer primären NNI abzuklären, findet in erster Linie ein Screening auf NNR-Autoantikörper statt. Bei Vorliegen einer sekundären NNI und somit Verdacht auf einen zerebralen Prozess erfolgt ein kraniales CT bzw. MRT.^{17,34–36} In einer schwedischen Untersuchung wurden in 83 % aller Addison-Erkrankten positive Antikörper gegen 21-Hydroxylase nachgewiesen.³⁷ In Westeuropa waren 85 % aller Patienten mit einer primären NNI Autoantikörper-positiv.³³

1.2.3. Therapie

Eine lebensrettende Therapie durch Hormonersatz von Glukokortikoiden ist seit der Herstellung von Kortison durch Kendall, Sarett und Reichstein im Jahre 1949 möglich.^{17,33} Heute ist eine Substitutionstherapie analog zur physiologischen Kortisol-Tagesrhythmik mittels verschiedener Präparate (Auswahl s. Tabelle (Tab.) 1) üblich. Die tägliche Gesamtdosis an z. B. Hydrokortison wird aufgeteilt: 2/3 direkt nach dem Aufwachen und 1/3 mittags/nachmittags.³³ Durch die grobe Orientierung der Dosierung am Tagesrhythmus werden unerwünschte Effekte reduziert und bessere Therapieeffekte erzielt.^{38,39} Synthetische Glukokortikoide sind durch verschiedene Affinität und Wirkungsdauer am Steroidrezeptor unterschiedlich potent.^{13,48–52} Um die Wirkungsstärke vergleichen zu können, wird diese in Bezug zum physiologischen Kortisol gesetzt.

Tabelle 1: Vergleich unterschiedlicher Glukokortikoide und deren relativer gluko- und mineralkortikoider Wirkstärke.^{10,12,41,42}

Substanz	glukokortikoide Wirkstärke	mineralkortikoide Wirkstärke	Halbwertszeit pharmakologisch (biologisch)
Kortisol (=Hydrokortison*)	1	1	1-2 h
Kortison (Synthese aus Kortisol)	0,8	0,8	1-2 h
Prednison*	6 - 8 ⁴¹	0,6	2-3 h (12-36 h)
Prednisolon*	6 - 8 ⁴¹	0,6	2-3 h (12-36 h)

* *synthetisches Derivat*

Für die Substitutionstherapie ist das zum physiologischen Kortisol äquivalente, synthetisch hergestellte Hydrokortison Mittel der Wahl.³ Um die unerwünschten Nebenwirkungen einer zu hohen Kortisondosis (Osteoporose, Diabetes mellitus Typ 2, etc.) zu reduzieren, kam es in den letzten Jahren zu einer Dosisreduktion von durchschnittlich 30 mg auf ungefähr 20 mg pro Tag.^{33,43} Es wurde vermutet, dass durch die niedrigeren Dosierungen der Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden Nebennierenkrisen (NN-Krisen), Komplikationen eines Kortisoldefizits, häufiger auftreten.⁴⁴ Vor dem Hintergrund, dass Patienten mit NNI im Ernstfall eine rasche endogene Kortison-Erhöhung nicht möglich ist, erfolgt in psychisch und/oder physisch belastenden Situationen eine exogene Anpassung der Substitutionstherapie (s. Anhang 1).^{17,19,33} Eine enge Arzt-Patienten-Beziehung mit regelmäßigen Vorstellungen und intensive Patientenschulungen sind hierfür notwendig.⁴⁵ Als Faustregel gilt, dass bei Belastungen großzügig kleine Dosiserhöhungen stattfinden sollen, aber eine chronische Übertherapie unbedingt vermieden werden soll.¹⁹

Charakteristisch für Glukokortikoide ist eine hohe Plasmaproteinbindung im Blut (Kortison bis zu 90 % an Transcortin).⁸ Auch Prednisolon hat eine hohe Plasma-eiweißbindung an Transcortin und Albumin. Es folgt einer nichtlinearen Pharmakokinetik mit maximalen Wirkspiegel 2-3 h nach oraler bzw. i. v. Gabe und einer Serumhalbwertszeit von 5½ h.^{38,46}

Im Rahmen der Hormonersatztherapie mit Glukokortikoiden ist zu beachten, dass die Verstoffwechslung des Kortisols durch verschiedene Medikamente gesteigert (z. B. Mitotane, Carbamazepin, Johanneskraut, Rifampicin) oder

gemindert (Grapefruitsaft, Ritonavir) werden kann.^{19,47} Zur Substitution eines Mineralkortikoidmangels wird Fludrokortison (i. d. R. 0,1 mg/Tag) eingesetzt (höhere orale Verfügbarkeit als Aldosteron).^{3,38,48} Eine *off-label* Therapie mit DHEA kann insbesondere bei Frauen zu einer Steigerung des Wohlbefindens und der Libido führen.^{49,50}

1.2.4. Lebensqualität

Patienten mit einer NNI unter Glukokortikoid-Substitutionstherapie berichten von Fatigue, Energiemangel, generell reduzierter Vitalität und subjektiv eingeschränktem Gesundheitsempfinden. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eingeschränkt und es besteht eine erhöhte Prävalenz an psychologischen Komorbiditäten (z. B. Depressionen, Angstzustände). V. a. bei Frauen wird ein Zusammenhang zwischen reduzierter physischer Leistungsfähigkeit sowie psychischem Wohlbefinden und dem Mangel an adrenalen Androgenen diskutiert.^{49–51} Die Hospitalisierungsrate ist bei Patienten mit NNI erhöht.⁵²

1.2.5. Komorbiditäten und Mortalität

Patienten mit NNI haben ein erhöhtes Risiko für weitere endokrine Erkrankungen. In einer schwedischen Studie nahmen 59,3 % der untersuchten Patienten zusätzlich Medikamente für eine gleichzeitig bestehende Autoimmunerkrankung ein.²⁸ Ein erhöhtes Risiko für metabolische Erkrankungen (Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Bluthochdruck), Depression und Angststörungen konnte zudem festgestellt werden.⁵²

Das relative Risiko für eine tödliche Infektion war in zwei schwedischen Untersuchungen mehr als 6-fach erhöht.^{53–55} Die Studie von Bensing et al.⁵⁶ zeigte einen Zusammenhang zwischen erhöhter Mortalität durch das höhere Risiko für NN-Krisen auf.⁵⁷ In einer schwedischen Untersuchung war das relative Mortalitätsrisiko für Patienten mit NNI mehr als zweifach erhöht.⁴³ Auslösend hierfür sind vor allem kardiovaskuläre, maligne und infektiöse Erkrankungen.^{43,53} Bei jungen Patienten (Neudiagnose der NNI <40 Lebensjahre) einer norwegischen Studie betrug die Standardmortalitätsrate 1,5.³² Als eine der

Haupttodesursachen konnten NN-Krisen, aber auch Infektionen und plötzlicher Tod identifiziert werden.^{32,58}

1.3. Nebennierenkrisen

1.3.1. Definition

Die NN-Krise ist eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation bei Patienten mit chronischer NNI.⁵⁹ Bisher existiert keine einheitliche Definition einer NN-Krise. Hahner et al definierten die NN-Krise als eine Verschlechterung des Allgemeinzustands mit Zeichen eines Glukokortikoid- und/oder Mineralkortikoid-Mangels und mindestens zwei weiteren der folgenden klinischen Symptome:

- Hypotension (syst. <100 mmHg)
- Übelkeit und/oder Erbrechen
- schwere Fatigue
- laborchemisch gesicherte Hyponatriämie, Hyperkaliämie oder Hypoglykämie sowie nachfolgende parenterale Glukokortikoid-Gabe.^{19,60}

Eine Einweisung in ein Krankenhaus als zusätzliches Kriterium wird diskutiert und zur genaueren Klassifizierung des Schweregrades hinzugezogen.^{61,62} Diese erfolgt abhängig von der Intensität, dem Ausgang und dem Rahmen der benötigten Behandlung in vier Grade (Grad 1: ambulante Behandlung, Grad 2: stationäre Aufnahme auf Allgemeinstation, Grad 3: Aufnahme auf die Intensivstation, Grad 4: Tod durch NN-Krise).¹⁹

1.3.2. Epidemiologie

NN-Krisen treten mit einer Prävalenz von 3,6-17 pro 100 Patientenjahre (s. Anhang 2) bei einer NN-Krisen-assoziierten Mortalität von 0,5 pro 100 Patientenjahre auf. Anders ausgedrückt bedeutet dies, dass ca. einer von zwölf Patienten in den nächsten zwölf Monaten eine NN-Krise erleben und einer von 200 Patienten im selben Zeitraum an einer NN-Krise versterben wird.^{19,60} Als Risikofaktoren für das Auftreten von NN-Krisen konnten in verschiedenen Analysen u. a. primäre NNI, junges Alter bei Erstdiagnose, bereits stattgehabte NN-Krise und weitere gleichzeitig bestehende Krankheiten (Diabetes mellitus

Typ 1, Asthma, Autoimmunes Polyendokrines Syndrom, kardiologische, pulmonale, neurologische und maligne Erkrankungen) identifiziert werden. Bei sekundärer NNI sind zusätzliche Risikofaktoren für NN-Krise weibliches Geschlecht und Diabetes insidipus.^{44,60,61,63}

1.3.3. Pathophysiologie und Ursachen

Eine NN-Krise entsteht durch ein Kortisol-Defizit. Dieses Ungleichgewicht an benötigtem und verfügbarem Kortisol im Organismus kann bei NNI-Patienten durch jegliche Form von physischer oder psychischer Belastung ohne ausreichende Anpassung der Substitutionsdosis ausgelöst werden. Die genaue Pathophysiologie der Entwicklung einer NN-Krise ist noch nicht komplett verstanden. Niedriger Blutdruck kann über das Fehlen glukokortikoider Effekte an adrenergen Rezeptoren erklärt werden. Die Volumendepletion als Folge von Hyponatriämie und Flüssigkeitsretention kann durch Erbrechen und Diarrhoe noch verstärkt werden. Bei Infektionen kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von Zytokinen wie Interleukin 1, Tumornekrosefaktor alpha und Interleukin 6, welche die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse - mit dem Ziel einer vermehrten Kortisol-Ausschüttung – stimulieren. Hohe Kortisolspiegel mildern im Umkehrschluss die potentiell schädlichen Effekte der Zytokine ab. In nebenniereninsuffizienten Patienten fehlen sowohl suppressive als auch stimulierende, vorbereitende und adrenerge Kortisol-Effekte.¹⁹

Die häufigsten NN-Krisen-auslösenden Faktoren sind Infektionen und hierunter insbesondere Gastroenteritiden.^{45,60,64} Eine orale Dosiserhöhung ist aufgrund der eingeschränkten gastroenteralen Resorption oft nicht suffizient genug um eine nahe bevorstehende NN-Krise abzuwenden. Deshalb sind Gastroenteritiden besonders gefährliche Auslöser einer NN-Krise⁴⁴ Weitere Auslöser sind u.a.: emotionaler Stress, Operationen, vermehrte physische Aktivität, vergessene Glukokortikoid-Einnahme, starke Schmerzen, Unfälle, Absetzen der Medikation durch einen Arzt oder durch den Patient selbst, schwere Migräne, Langstreckenflüge und Vorhofflimmern.^{19,45,60,61,64}

1.3.4. Symptome

Insgesamt sind die Symptome einer NN-Krise sehr unspezifisch und von Patient zu Patient, als auch in der Dynamik und Ausprägung, sehr variabel. Typische Symptome sind eine schwere Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes durch ausgeprägte Hypotension und Hypovolämie. Es kommt häufig zu Übelkeit, Erbrechen, schwerer Fatigue, Bauchschmerzen und Zeichen einer Hypoglykämie.^{19,60,65} Fieber kann durch die zugrundeliegende Infektion begründet sein, aber sich auch als Fieber unklarer Genese präsentieren.⁶⁶ Außerdem können Muskel- und Gelenkschmerzen, Schwindel, Palpationen, Kopfschmerzen, depressive Symptome und weitere mit der zugrundeliegenden Krankheit assoziierte Symptome vorliegen.⁶⁰ Bei fortgeschrittener NN-Krise kann es zu Somnolenz und Beeinträchtigung der Wahrnehmung kommen.⁶⁷ Im Verlauf einer unbehandelten NN-Krise wurde ein „*point-of-no-return*“ mit Somnolenz und Schocksymptomatik beschrieben, ab dem selbst eine maximale Patientenversorgung den Tod durch eine NN-Krise nicht mehr abwenden konnte.¹⁹ Laborchemisch lassen sich oft neben einer Hypoglykämie, durch den Aldosteron-Mangel auch eine Hyponatriämie und eine Hyperkaliämie feststellen.¹⁶

1.3.5. Therapie

Der Verdacht einer NN-Krise erfordert sofortiges therapeutisches Handeln. Eine intravenöse Bolus-Gabe von 100 mg Hydrokortison sowie die anschließende Verabreichung von weiteren 100-200 mg Hydrokortison in 24 h via Perfusor und die Korrektur der Hypovolämie mit isotonischer Kochsalzlösung (1000 ml innerhalb der ersten Stunde) bewirken meist eine Zustandsverbesserung innerhalb weniger Stunden. Äquivalente Dosen Prednisolon oder anderer synthetisierter Glukokortikoide sollen nur eingesetzt werden, falls Kortison nicht verfügbar ist. Abhängig von der krisenauslösenden Ursache kann der Patient eine weitere kausale Therapie wie z. B. eine Antibiotikagabe benötigen.¹⁹

1.3.6. Parenterale und enterale Applikation von Glukokortikoiden

Es gelten spezifische Charakteristika für eine suffiziente und patientenfreundliche Arzneimittelapplikation:

- unkompliziert, diskret, reversibel
- schmerzlose Anwendung durch den Patient selbst
- minimale Wechselwirkungen zu anderen Arzneimitteln
- geringe Einschränkungen der Lebensqualität und des Körperbewusstseins
- gute Bioverfügbarkeit ohne große Wirkspiegelschwankungen.⁶⁸

In den aktuellen Leitlinien wird im Rahmen des Selbst-Managements der Patienten zur Prävention oder Therapie von NN-Krise an erster Stelle die intramuskuläre (i. m.) Eigeninjektion von 100 mg Hydrokortison empfohlen.³⁶ Eine Würzburger Studie konnte aufzeigen, dass eine *off-label* subkutane (s. c.) Injektion im Vergleich zur etablierten i. m.-Injektion eine sichere und effiziente Alternative darstellt. Bei etwas längerer Wirkspiegelanflutung (i. m. $t_{max}=65,8 \pm 51,3$ min versus s. c. $t_{max}=91,3 \pm 33,5$ min) wurden ebenbürtige Serumkortisol-Wirkspiegel (i. m. $109,9 \pm 29,2 \frac{\mu g}{dl}$ versus s. c. $96,8 \pm 27,5 \frac{\mu g}{dl}$) erreicht. Es ließ sich eine höhere Akzeptanz gegenüber der s. c. Injektion nachweisen (>90 % preferieren nach Studienteilnahme die s. c. Gabe).^{69,70}

Eine weitere häufige Empfehlung und in aktuellen Leitlinien aufgeführte alternative Verabreichungsart ist die eigenständige Anwendung eines rektalen Prednison-Suppositoriums wenn keine Diarrhoe besteht.³⁶ Das Ausmaß der Resorption unterliegt Einflussfaktoren wie Füllungszustand und Defäkation und ist auch aufgrund der kleinen Fläche (etwa $0,06 \text{ m}^2$) weniger gut vorhersehbar und geringer als nach oraler Gabe.⁷¹ Medikamente (z. B. Zäpfchen) werden über das Stromgebiet der mittleren und unteren Rektalvene resorbiert und gelangen so ohne Leberpassage in den großen Kreislauf.⁵

Der First-Pass-Effekt mit Metabolisierung des nährstoffreichen Bluts aus den Verdauungsorganen ist Ziel der Leberpassage.¹ Bei rektaler als auch vaginaler Applikation (s. Kap. 1.3.7) von Steroidhormonen, welche u. a. eine Leberverfettung als unerwünschte Nebenwirkung zur Folge haben, ist eine Umgehung des Leberstoffwechsels vorteilhaft (s. Abb. 4).^{1,5}

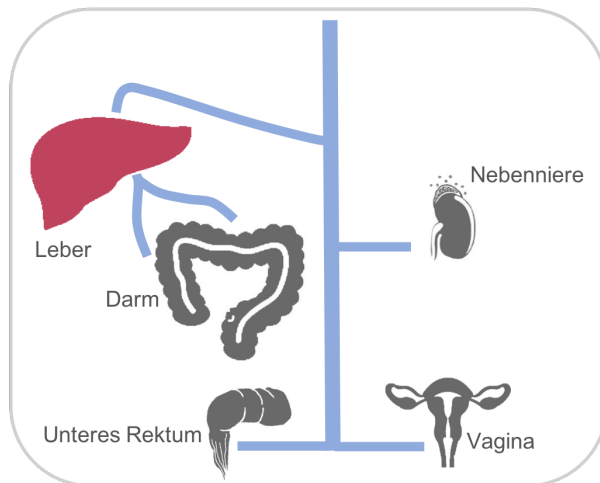


Abbildung 4: Venöse Drainage. Abbildung orientiert an PROMETHEUS Lernatlas der Anatomie Innere Organe 4. Auflage, 2015, S. 216 erstellt.⁵

In einigen Fällen wurden bereits rektale Suppositorien von Patienten angewendet.^{64,72} Newrick und Kollegen verglichen die orale und rektale Gabe von je 200 mg Hydrokortison.⁷³ Der maximale Wirkspiegel nach rektaler Gabe war zwischen einer und zwei Stunden erreicht und persistierte für acht oder mehr Stunden. Nach vier Stunden waren die Arzneimittelspiegel (ca. $1000 \frac{\text{nmol}}{\text{l}}$) vergleichbar hoch. Allerdings handelte es sich beim untersuchten Kollektiv lediglich um drei NNI-Patienten.⁷³ Bei Kindern wurde die rektale Applikation von Hydrokortison evaluiert und im Falle eines Versagens oraler Therapiemöglichkeiten als mögliche Alternative dargestellt.⁷⁴ In einer Studie von Matts et al. wurden die rektalen Gaben von 5 mg Betamethason und 20 mg Prednisolon und deren Effekte auf die adrenale und hypophysäre Funktion verglichen. 5 mg Betamethason supprimierte die NNR, während 20 mg Prednisolon hierfür nicht ausreichten.⁷⁵

1.3.7. Vaginale Medikamentenapplikation

Die Vagina ist ein gebogener, von Schleimhaut bedeckter, fibromuskulärer Schlauch, welcher die Portio vaginalis des Uterus über den Scheideneingang mit der Körperoberfläche verbindet.⁷⁶ Die Musculi bulbocavernosus und pubococcygeus funktionieren als eine Art sphinkterische Schließmuskeln. Das Oberflächenrelief wird durch zahlreiche Epithelfalten (*Rugae vaginales*) vergrößert.⁷⁶⁻⁷⁸ Arteriell wird die Scheide durch ein Netzwerk von Rami vaginales aus den Arteria uterina, pudenda interna und vesicalis inferior und den Arteriae

rectalis media und inferior versorgt.⁷⁶ Der venöse Abfluss über den Plexus venosus vaginalis und uterinus leitet das Blut in das Stromgebiet der Vena iliaca interna. Außerdem wird venöses Blut des mittleren und unteren Stockwerks der Scheide über die Venae vaginalis, uterinae, vesicalis und rectosigmoidae unter Umgehung des hepatischen Pfortadersystems in die Vena cava inferior drainiert.^{5,68,76,77}

Histologisch handelt es sich um mehrschichtig unverhorntes Plattenepithel. Die Schleimhaut und deren Dicke sowie die Zusammensetzung und der pH-Wert des Scheidensekrets unterliegen zyklusabhängigen Schwankungen. Die maximale Schleimhautdicke ist zum Zeitpunkt der Ovulation erreicht.⁷⁹ Ab dem 45. Lebensjahr kommt es durch die peri-/postmenopausale Verringerung des Östrogenspiegels gehäuft zu einer Schleimhautatrophie. Erstsymptom ist meist eine Vaginaltrockenheit als Folge der sekretorischen Minderproduktion.^{5,77,80}

Applizierte Arzneimittel werden über verschiedene Wege aufgenommen: durch transzelluläre Diffusion in Abhängigkeit eines Konzentrationsgradienten, interzellulär zwischen den *Tight-Junctions* sowie über Rezeptor-vermittelte Transportmechanismen.⁷⁷ Bislang sind Hydro-Gels, Tabletten zur vaginalen Gabe, Suppositorien, partikelförmige Systeme und intravaginale Ringe Teil der Forschung.⁸¹

1.3.8. Prävention

Bei guter regelmäßiger ärztlicher Betreuung und Patienten-Schulung ist die Prognose für Patienten mit NNI sehr gut.³² Für eine optimale Dosisfindung und zur Früherkennung weiterer endokriner Erkrankungen bzw. Prävention von krankheits-assoziierten Komplikationen (z. B. NN-Krisen), wird eine regelmäßige endokrinologische Betreuung empfohlen. Das Ziel ist ein gut informierter Patient, der allgemeine und ggf. die eigenen spezifischen Symptome einer NN-Krise erkennen kann und in Notfallsituationen mit oraler Dosiserhöhung und Notfall-Set zur Eigeninjektion sicher umgehen kann. Jeder Patient soll mit einem Notfallausweis und Notfallset (bestehend aus einer Ampulle Hydrokortison für Injektionszwecke) ausgestattet sein.^{32,44,82,83} Insgesamt nimmt der Prozentsatz der Patienten, die mit Notfallausweis und -set ausgestattet sind, zu. In einer

Umfrage von Hahner et al. aus dem Jahre 2015 waren alle Patienten mit einem Ausweis ausgestattet, jedoch besaßen lediglich 62 % ein Notfallset und 19 % waren mit dessen Umgang geschult. Auch wenn sich der Anteil der Patienten mit Notfall-Set seit 2011 verdoppelt hat, gibt es weiterhin Optimierungsbedarf.^{19,45,59,60} Die Handhabung des Injektionssets ist kompliziert und für viele Patienten eine Überforderung, die im Falle einer NN-Krise mit vermindertem Allgemeinzustand noch aggraviert wird.^{19,64} NN-Krisen treten nicht nur im häuslichen Umfeld auf, sondern z. B. auch auf Reisen, wo eine adäquate medizinische Versorgung nicht immer direkt verfügbar ist.^{60,82,83}

Im Rahmen von NN-Krisen kam es nicht selten zu Verzögerungen der lebensnotwendigen parenteralen Glukokortikoid-Gabe, da aufgrund der Seltenheit der Erkrankung auch bei medizinischem Fachpersonal häufig nur begrenzte Erfahrung im Umgang bestand. Das Zeitintervall zwischen Präsentation des Notfallscheines und Verabreichung von Glukokortikoiden sollte laut Experten optimal 15 Minuten und maximal 30 Minuten betragen. Die von Patienten retrospektiv angegebenen Zeiten variierten stark (2-2400 min, Median: 30 min). Das Zeitintervall lag nur bei gut der Hälfte der Patienten unter der maximalen Dauer, so dass diese Grenze häufig deutlich überschritten worden ist.⁵⁹ Viele NNI-Patienten berichteten zudem, dass sie im Laufe ihrer Erkrankung Gesundheitspersonal angetroffen haben, das bei drohender NN-Krise selbst nach Zeigen des Notfallscheines diesen ignoriert und eine i. v. Gabe von Kortison weiter verzögert hat.^{54,59} In einer prospektiven Studie konnte diese Zeitverzögerung verdeutlicht werden (Selbstinjektion versus Injektion durch medizinisches Personal: 85 min (20-280) versus 233 min (1 – 3135); $p < 0,001$).⁶⁴ Ansätze zur Verbesserung der NN-Krisen-Präventionsmaßnahmen umfassen u.a. die strukturierte Patientenschulung in Kleingruppen.^{61,84} 2014 wurde eine deutschlandweit standardisierte 90-minütige Schulung in Kleingruppen entwickelt, welche zu einem nachhaltigen Wissenszuwachs und einer Verbesserung der subjektiv empfundenen Sicherheit der Patienten beitragen konnte.^{64,84,85} Eine vereinfachte Handhabung der Eigeninjektion (z. B. Entwicklung eines Hydrokortison-Pens oder einer Fertigspritze) steht bisher nicht zur Verfügung.¹⁹

1.4. Relevanz und Ziel der Arbeit

Aufgrund der nachgewiesenen erhöhten Mortalität von Patienten mit chronischer NNI und dem Zusammenhang mit lebensbedrohlichen NN-Krisen gibt es weiterhin großen Bedarf an einer Verbesserung von Präventionsmaßnahmen (z. B. Verbesserung bzw. Erweiterung des Notfall-Kits).^{53,86} Es wird angenommen, dass regelmäßig geschulte Patienten in Besitz eines benutzerfreundlichen Notfallsets ein wichtiger Schlüssel zur Optimierung der zukünftigen Krisenprävention bzw. des Krisenmanagements sind.^{59,84} Probleme in der Handhabung des komplex aufgebauten Notfallsets, eine große Hemmschwelle der Patienten vor der Selbstapplikation sowie zeitliche Verzögerungen durch medizinisches Personal unterstreichen die Wichtigkeit des Handlungsbedarfs. Ziel der Untersuchung war es, zunächst die bis dato bei Nebenniereninsuffizienz nicht systematisch untersuchte Pharmakokinetik und auch pharmakodynamische Effekte bei rektaler Gabe von Prednison zu erfassen. Darüber hinaus sollte ein möglicher alternativer Applikationsweg unter Umgehung einer gastroenteralen Resorption in Form der vaginalen Applikation für weibliche NNI-Patienten evaluiert werden. Im Vergleich zur rektalen Anwendung von Prednison-Suppositorien, bei welcher im Rahmen von gastrointestinalen Infekten mit Diarrhoen, einem Haupt- Auslöser von NN-Krisen, von einer eingeschränkten Resorption auszugehen ist, wurde für die vaginale Applikation durch Umgehung des gastrointestinalen Kreislaufs ein Vorteil bezüglich der Arzneimittelaufnahme postuliert.⁶⁸ Wir gingen davon aus, dass Patientinnen den vaginalen Applikationsweg bevorzugen und der routinemäßige Einsatz der vaginalen Prednison-Eigenapplikation in Notfallsituationen die Anzahl der tödlich verlaufenden NN-Krisen senken kann. Das vaginale Epithel hat wegen seiner großen Oberfläche, der hohen Durchblutung und der guten Permeabilität gute Voraussetzungen für eine Resorption von Arzneimitteln auch im Hinblick auf deren systemische Wirksamkeit.⁸⁷ Aktuell werden vaginale Suppositorien hauptsächlich für die Verabreichung von Dehydroepiandrosteronsulfat (für Reifungsprozesse der Cervix), Miconazol (bei vaginaler Candidose) und Progesteron (als hormonelle Ersatztherapie) eingesetzt.⁸⁸ Systemische Wirksamkeit mit entsprechenden Wirkspiegeln konnte nach vaginaler Gabe von

Misoprostol aufgezeigt werden.^{89,90} In der Studie von Khan et al. waren die gemessenen Plasma-Misoprostol-Spiegel nach vaginaler Applikation höher als nach rektaler Gabe.⁸⁹ Zur vaginalen Applikation von Prednison sind nach aktueller Datenlage keine Studien vorhanden.

1.5. Fragestellungen der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob die vaginale Anwendung von 100 mg Prednison-Suppositorien sicher, durchführbar und ausreichend effektiv zur Prävention von NN-Krisen bzw. in der Behandlung von (beginnenden) NN-Krisen ist.

Fragestellungen:

- 1. Besteht eine Bioäquivalenz zwischen der zugelassenen rektalen Gabe und der vaginalen Verabreichung von Prednison-Suppositorien?**
- 2. Sind die suppressiven Effekte auf das Plasma-ACTH als indirekter Wirknachweis nach vaginaler und rektaler Verabreichung von Prednison-Suppositorien äquivalent?**
- 3. Gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf Pharmakokinetik, Sicherheit und Bioäquivalenz (im Vergleich zur rektalen Gabe) zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen?**
- 4. Ist die vaginale Verabreichung von Prednison-Suppositorien ausreichend sicher? Welche unerwünschten Nebenwirkungen bringt die vaginale Gabe mit sich?**
- 5. Würden Patientinnen die vaginale Gabe der Injektion (s. c. oder i. m. Applikation) vorziehen?**

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Studienziel

Im Rahmen der klinischen Bioäquivalenzstudie "*Vaginal prednisone administration compared to rectal application for the prevention of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency – a bioequivalence study*" (**Vapreda**, EudraCT: 2016-000332-18) wurde die vaginale mit der rektalen Prednison-Applikation bei Patientinnen mit chronischer NNI evaluiert.

2.1.1. Primäre Hypothese und Primäre Zielgröße

Primäre Zielgröße war die Bioäquivalenz der vaginalen im Vergleich zur rektalen Gabe von Prednison-Suppositorien, welche in erster Linie über die maximale Serumkonzentration von Prednisolon (C_{max}) und die *Area under the curve* (AUC_t) (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von Prednisolon) definiert wurde.

Die Evaluation der Bioäquivalenz (AUC_{0-360} und C_{max}) basierte auf dem 90 % Konfidenzintervall (KI) für das Verhältnis von untersuchter vaginaler Prednisolon-Applikation (Test) und rektaler Prednisolon-Applikation (Referenz) (Bioäquivalenzgrenzen: 80-125 %). Das KI wurde aus dem ANOVA-Modell in einem logarithmisch transformierten Maßstab gewonnen und wurde anschließend rücktransformiert, um das KI für das Verhältnis auf der Originalskala zu erhalten.⁹¹ Daten zu vergleichbaren indirekten suppressiven Effekten auf das Plasma-ACTH nach beiden Applikationsarten wurden mit bereits verfügbaren Daten nach s. c. und i. m. Injektion (Hahner et al., 2013⁶⁹) in Kontext gesetzt. Die zu beiden Applikationsmethoden erhobenen pharmakokinetischen Daten wurden intraindividuell, als auch die gesamte Kohorte inklusive Untergruppen betreffend, verglichen.

2.1.2. Sekundäre Hypothese und Sekundäre Zielgröße

Sekundäre Studienendpunkte umfassen die Sicherheit der lokalen Verabreichung sowie die Patientenakzeptanz und Präferenzen zu einem bestimmten Applikationsweg. Nebenwirkungen, altersabhängige bzw. zyklusabhängige Unterschiede und die Zufriedenheit im Zusammenhang mit NN-Krisen und deren Management wurden ergänzend bestimmt.

2.2. Studiendesign

Die vorliegende Vapreda-Studie ist eine Bioäquivalenzstudie zu zwei unterschiedlichen Applikationswegen eines bereits zugelassenen Prednison-Suppositoriums. Am Universitätsklinikum Würzburg (Medizinische Klinik I, Oberdürrbacher Str. 6, 97080 Würzburg) ist diese offene, kontrollierte, randomisierte, monozentrische, *cross-over* Studie unter Leitung von Frau Prof. Dr. Stefanie Hahner durchgeführt worden. Die Block-Randomisierung durch ein Losverfahren am 13. Dezember 2016 erfolgte zur Aufteilung in zwei Interventionsarme. Je sechs Patientinnen wurden dem 1. Interventionsarm v-r (1. Untersuchungstag vaginal, 2. Untersuchungstag rektal) und dem 2. Interventionsarm r-v (umgekehrte Reihenfolge) zugelost (s. Abb. 5).

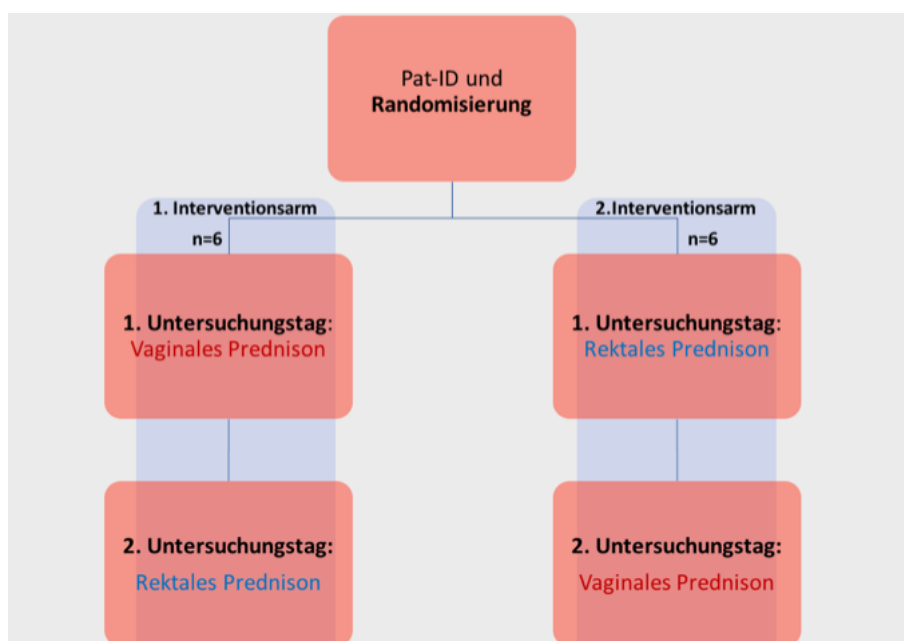


Abbildung 5: Randomisierung auf zwei Interventionsarme.

2.3. Studienmedikament

Beim Prüfpräparat Rectodelt® 100 mg (Trommsdorff, Zulassungsnummer: 6329964.00.00, PZN: 04796645) handelte es sich um ein Arzneimittel, das in der Europäischen Union zur rektalen Applikation zugelassen ist.⁷² Der einzige Unterschied zur zugelassenen Anwendung bestand in einer anderen Applikationsform (vaginale statt rektale Gabe). Die Bioäquivalenzanalyse im Vergleich zur rektalen Applikation war Gegenstand der geplanten Studie. Die zu

erwartenden Risiken einer einmaligen Prednisonapplikation waren gering und eine Glukokortikoid-Bolusgabe mit höheren Dosen erfolgt im klinischen Alltag bei dem untersuchten Patientenkollektiv im Rahmen von Notfallsituationen oder Operationen wiederholt. Mögliche lokale Nebenwirkungen konnten jedoch durch den neuen Einsatz der vaginalen Prednisonapplikation nicht ausgeschlossen werden. In anderen Fachbereichen werden Glukokortikoid-Suppositorien, ohne Auftreten von lokalen oder systemischen Nebenwirkungen, bereits eingesetzt – z. B. vaginale Hydrokortison-Suppositorien bei vulvovaginalem Lichen planus.⁹² Das Suppositorium bestand aus dem Wirkstoff Prednison und Hartfett. Als Vorteil gegenüber den Hydrokortison-Ampullen zeichnete sich das Studienmedikament durch eine längere Haltbarkeit (drei Jahre) aus. Das Studienmedikament in Originalverpackung wurde über den ganzen Studienzeitraum in einem abschließbaren Kühltank bei überwachter und konstanter Raumtemperatur (14-17° C) gelagert. Die Temperaturkurve wurde dokumentiert und im Rahmen des Studienmonitorings überprüft. Alle 23 verwendeten Suppositorien waren aus derselben Charge (Chargennummer: K001, verwendbar bis 03/2019) und wurden vor der Intervention nochmals auf Haltbarkeit und Chargennummer überprüft. Es erfolgte eine pseudonymisierte schriftliche Dokumentation der verwendeten Prüfpräparate zur Pat-ID. Nicht-verbrauchte oder nicht-applizierbare Arzneimittel wurden vor Ort durch an der Studie beteiligtes Fachpersonal ordnungsgemäß entsorgt und dies entsprechend dokumentiert.

2.4. Studienprobanden

Anhand der Richtlinien der EMA („*EMA notes for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence from 2010*“, Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**) wird für Bioäquivalenzstudien eine Gruppengröße von mindestens zwölf Probanden empfohlen. Ergänzend erfolgte eine Fallzahlberechnung auf Basis eines zweiseitigen t-Tests mit einem 5 %-Signifikanzniveau und einer *Power* von 0,8. Die Pharmakokinetik der vaginalen Applikation von Misoprostol im Vergleich zur rektalen Gabe wurde bei 18 Frauen in einer Studie von Khan et al. untersucht.⁸⁹ Die gemessenen Plasma-Misoprostol-Spiegel waren nach vaginaler Applikation sogar höher angegeben (vaginal

versus rektal: $210,8 \pm 44,7 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ versus $86,8 \pm 63 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$). Zu den Plasmakonzentrationen von Misoprostol nach vaginaler und rektaler Gabe sind bei einem Konzentrationsunterschied von $124 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ mindestens fünf Patientinnen pro Gruppe notwendig, um einen signifikanten Unterschied festzustellen.⁸⁹ Basierend hierauf wurden sechs prämenopausale und sechs postmenopausale Frauen eingeschlossen, um Unterschiede in der Applikation, Sicherheit und Wirkweise bezüglich Veränderungen des weiblichen Genitaltraktes in der Menopause zu untersuchen. Postmenopausalität wurde als Aussetzen der Regelblutung über einen Zeitraum von mindestens zwölf Monaten definiert. Die 1:1 Randomisierung und Aufteilung in zwei Untersuchungsarme fand unabhängig von der Angehörigkeit zur prä- bzw. postmenopausalen Gruppe statt.

2.4.1. Einschlusskriterien

Tabelle 2: Einschlusskriterien der Vapreda-Studie.

Einschlusskriterien
Weibliche Patientinnen mit chronischer primärer NNI infolge einer Autoimmunadrenalitis (Morbus Addison) und Erstdiagnose >6 Monate
Einwilligungsfähigkeit und unterschriebene Einwilligungserklärung
Volljährigkeit
Standard-Glukokortikoid-Substitutionstherapie und stabile aktuelle Medikamenteneinnahme (Änderungen der aktuellen Medikation nicht zu erwarten)
Negativer Schwangerschaftstest und adäquate Kontrazeption oder Postmenopause

2.4.2. Ausschlusskriterien

Tabelle 3: Ausschlusskriterien der Vapreda-Studie.

Ausschlusskriterien
Diabetes mellitus
fieberhafter Infekt zum Zeitpunkt der Untersuchung
chronische Infektionserkrankung (inklusive bakterielle und virale Infektionen, Parasitosen, Tuberkulose)
Impfung eines Lebendimpfstoffes <8 Wochen vor Studienteilnahme
Allergie gegenüber einem der Bestandteile des Prednison-Präparates (Prednison, Hartfett)
bekannte Schwangerschaft bzw. Stillzeit oder Einnahme eines oralen Kontrazeptivums

rezidivierende Harnwegsinfekte (>2 antibiotische Therapien/Jahr) oder Vaginalmykosen (antimykotische Therapie in den letzten 6 Monaten oder >2 Vaginalmykosen/Jahr)
Leberzirrhose, Hepatitiden

Niereninsuffizienz, Kreatinin >2,5-fach der oberen Norm

Ulkus duodeni/ventriculi, akute Darmerkrankungen (wie z. B. Schub einer Colitis ulcerosa, drohende Darmperforationen, Divertikulitis, Enteroanastomosen (unmittelbar postoperativ))
erhöhtes Thromboserisiko

schwer einstellbare arterielle Hypertonie

schwere Herzinsuffizienz (>NYHA II)

aktive psychiatrische Erkrankungen

Glaukom

manifeste, unbehandelte Hypothyreose

2.4.3. Patientenrekrutierung

Im Zeitraum vom 12. Dezember 2016 bis 1. März 2017 wurden zwölf Patientinnen für die Studie rekrutiert. Die Patientinnen wurden aus dem NNI-Register des Schwerpunktes Endokrinologie des Universitätsklinikums Würzburg, welches circa 150 Patienten mit primärer NNI umfasst, rekrutiert. Nach telefonischer und schriftlicher Aufklärung in Form einer Patienteninformation wurden sich bereiterklärende Patientinnen separat oder im Rahmen ihres jährlich stattfindenden Ambulanztermins einbestellt. Nach zugesagter Bereitschaft zur Studienteilnahme wurden mit jeder Patientin zwei Termine für die Untersuchungstage vereinbart. In chronologischer Reihenfolge der Zusage erhielt jede Patientin eine fortlaufende Patientenidentifikationsnummer (Pat-ID).

2.4.4. Abbruchkriterien

Die Studienteilnahme war freiwillig und ein Abbruch jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne Konsequenzen, möglich. Im Falle neu auftretender Sicherheitsrisiken (z. B. Schwangerschaft, akute Infektion, Diagnosestellung eines Diabetes mellitus) war eine Beendigung der Teilnahme der jeweiligen Probandin durch die Prüffärztin vorgesehen. Weiterführend sollte die Studie im Falle von zwei oder mehr schweren unerwünschten Ereignissen (UEs), die mit

hoher Wahrscheinlichkeit im Zusammenhang mit der vaginalen Prednison-Applikation stehen, abgebrochen werden.

2.4.5. Angaben zur ethischen und rechtlichen Basis

Das Studienvorhaben wurde vorab durch die Ethikkommission der Universität Würzburg (Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Versbacher Str. 9, 97080 Würzburg) überprüft und am 26. September 2016 (initiales Votum) bzw. 11. Januar 2017 (nach Korrekturen) befürwortend begutachtet (gemeinsames Zeichen: 185/16_m-sc). Die Genehmigung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte erfolgte am 8. Dezember 2016 (Vorlagenummer: 4041617, EudraCT: 2016-000332-18). Eine Registrierung der Studie bei *clinicaltrials.gov* (*identifier*: NCT02689960) fand statt. Es erfolgten keine nachträglichen Änderungen im Prüfplan. Eine Probanden-Versicherung (Versicherer: HDI Global SE, Versicherungsschein-Nr.: 5701032903013) und eine Wege-Unfall-Versicherung (Versicherer: SV Sparkassen Versicherung AG, Versicherungsschein-Nr.: 50 065 598/841) wurde für alle zwölf Patientinnen abgeschlossen.

2.5. Studienablauf

2.5.1. Die Untersuchungstage

Die Patientinnen wurden ab dem 11. Januar 2017 bis einschließlich 9. April 2017 an zwei konsekutiven Untersuchungstagen im Abstand von mindestens sieben und maximal 60 Tagen in der Endokrinologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Würzburg untersucht. Nach morgendlichem Pausieren der Hydrokortison-Einnahme wurde der Studientag zwischen acht und elf Uhr gestartet. Die Patientinnen nahmen Fludrokortison und weitere Medikamente wie gewöhnlich ein, während die orale Medikation des Hydrokortisons bis zum Abschluss der Probenentnahme pausiert wurde. Am Untersuchungstag verabreichten sich die Patientinnen selbstständig unter Aufsicht 100 mg Prednison als Suppositorium (Rectodelt®)⁷², je nach Zugehörigkeit zum

Randomisierungsarm, vaginal oder rektal. Um Interaktionen zu vermeiden, wurde darauf geachtet, dass zum Zeitpunkt der vaginalen Verabreichung keine Regelblutung stattfand. Im Falle von Menstruation kam es zu einer Verschiebung des Untersuchungstages. Bei prämenopausalen Patientinnen wurde vor dem Start des Untersuchungstages ein Schwangerschaftstest durchgeführt und nochmals auf die Wichtigkeit der antikonzeptionellen Maßnahmen hingewiesen.

Studien-Intervention vaginale Applikation von Prednison:

1. Legen einer venösen Verweilkanüle
2. Blutentnahme zu den Zeitpunkten -10 und 0 min vor Applikation zur Bestimmung von Prednisolon, ACTH und Sexualhormon-bindendes-Globulin (SHBG) (Serum/Plasma)
3. Vaginale Applikation von 100 mg Prednison (Rectodelt®⁷²) durch die Probandin selbst unter Aufsicht
4. Weitere Blutabnahmen zu den Zeitpunkten 10, 45, 75, 120, 180, 240, 300 und 360 min zur Bestimmung von Prednisolon und ACTH (Serum/Plasma)

Kontroll-Intervention rektale Applikation von Prednison:

1. Legen einer venösen Verweilkanüle
2. Blutabnahme zu den Zeitpunkten -10 und 0 min vor Applikation zur Bestimmung von Prednisolon, ACTH und SHBG (Serum/Plasma)
3. Rektale Applikation von 100 mg Prednison (Rectodelt®)⁷² durch die Probandin selbst unter Aufsicht
4. Weitere Blutabnahmen zu den Zeitpunkten 10, 45, 75, 120, 180, 240, 300 und 360 min zur Bestimmung von Prednisolon und ACTH (Serum/Plasma)

Vor Folgeuntersuchungen wurde stets nach UEs seit vorheriger Intervention gefragt und diese ggf. dokumentiert. Zudem fand drei (± 1) und sieben (± 1) Tage nach dem vaginalen Untersuchungstag eine telefonische Rückfrage nach dem Befinden und eventuellen Nebenwirkungen statt. Ein Beiblatt für den angebundenen Gynäkologen zur Dokumentation bei schwerwiegenderen gynäkologischen Ereignissen wurde ausgehändigt. Bei Nebenwirkungen war

stets einer der Studienärzte erreichbar. Eine mögliche außerterminliche Vorstellung in der Ambulanz war möglich. Jede Patientin erhielt ein Studientagebuch, in dem Beobachtungen (z. B. Auffälligkeiten, lokale Reaktionen, Schmerzen) für je sieben Tage nach vaginaler bzw. rektaler Applikation festgehalten werden sollten. Nach Abschluss des zweiten Untersuchungstages wurde ein Fragebogen ausgefüllt, den die Patientinnen drei Tage nach dem zweiten Untersuchungstag zurücksendeten (s. Abb. 6).

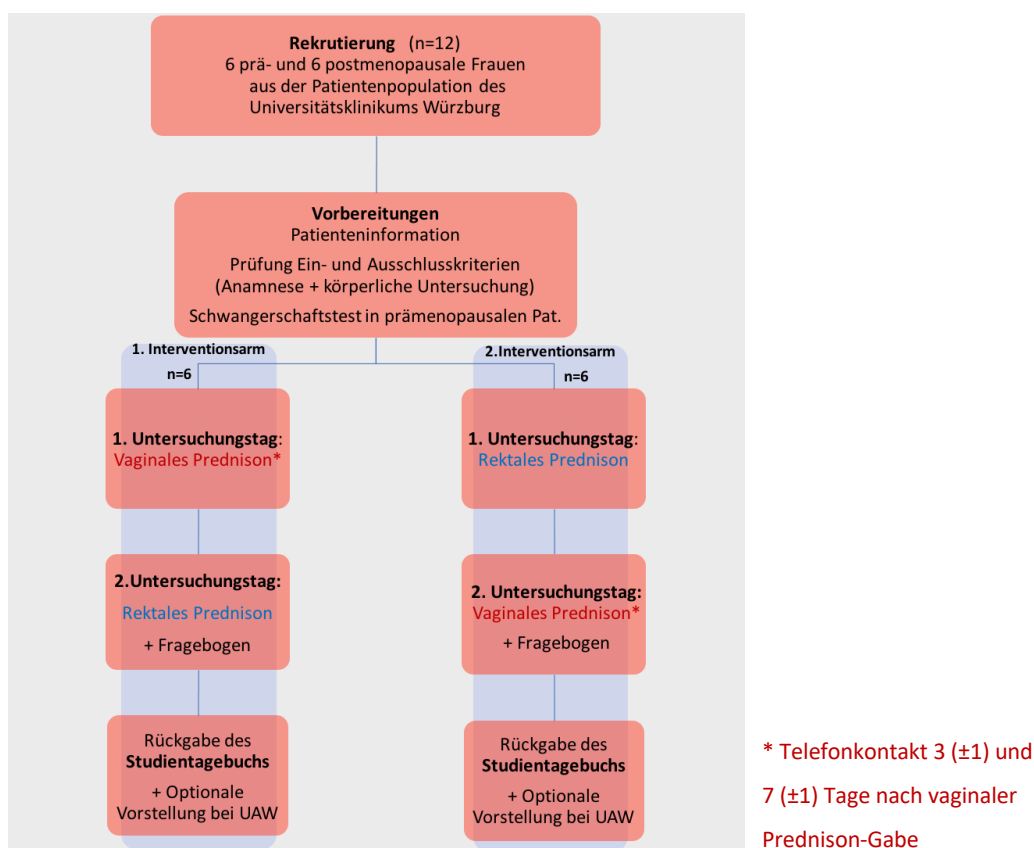


Abbildung 6: Übersicht zum Studienablauf: Durchführung der Rekrutierung, Randomisierung und Untersuchungstage.

2.5.2 Blutentnahmen

Zur Bestimmung der Konzentration von ACTH und Prednisolon wurde den sitzenden Probandinnen in Ruhe zu vordefinierten Zeitpunkten (10 und 0 min vor sowie 10, 45, 75, 120, 180, 240, 300 und 360 min nach Applikation des Suppositoriums) über eine liegende Venenverweilkanüle Blut in ein Serum- bzw. in ein Plasma-Röhrchen entnommen (s. Tab. 4 und Abb. 7). Die Monovetten

waren mit anonymisierter Pat-ID, Entnahmezeitpunkt und Untersuchungsdatum beschriftet. Vor jeder Entnahme wurden 10 ml Blut aspiriert und verworfen. Nach Entnahme wurde mit 10 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung nachgespült. Da es sich bei ACTH um ein sehr instabiles Peptidhormon handelt, wurden die Plasma-Röhrchen direkt nach Abnahme auf einem Eisbad bis zum Transport ins Labor gelagert.

Tabelle 4: Übersicht über die Probenentnahme und –bestimmung.

Monovette	Zeitpunkt	Bestimmung
Serum	2 x zum Zeitpunkt -10 min, jeweils 1 x zum Zeitpunkt 0, 10, 45, 75, 120, 180, 240, 300, 360 min	Prednisolon (extern) 10x SHBG (intern) 1x
EDTA-Plasma	Jeweils 1 x zum Zeitpunkt -10, 0, 10, 45, 75, 120, 180, 240, 300, 360 min (Zwischenlagerung auf Eis)	ACTH (intern) 10x

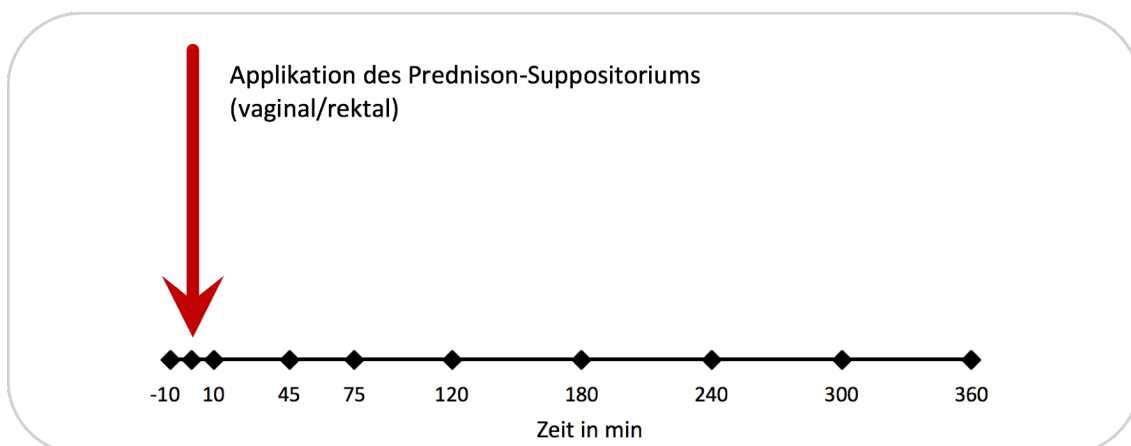


Abbildung 7: Zeitlicher Ablauf der Blutentnahmen.

2.5.3. Fragebogen

Der in Anhang 3 aufgeführte Fragebogen zur NNI und individuellem Krankheitsverlauf, NN-Krisen, Lebensqualität, Schulungsteilnahme, Notfallausrüstung, Verträglichkeit und Präferenzen in der Applikationsform wurde den Patientinnen nach dem zweiten absolvierten Untersuchungstag ausgeteilt. Zu diesem Zeitpunkt lagen den Patientinnen noch keine Ergebnisse aus den Blutuntersuchungen vor, weshalb nur deren subjektive Bewertung der erprobten vaginalen Applikationsform beurteilt werden konnte.

2.6. Laborbestimmungen

Blutproben für die Bestimmung von Prednisolon aus dem Serum und ACTH aus dem Plasma wurden über einen Zeitraum von sechs Stunden und zehn Minuten gesammelt. Ergänzend wurde einmalig pro Studientag zum Zeitpunkt $t=-10$ min jeweils eine Bestimmung von Sexualhormon-bindendem-Globulin (SHBG) durchgeführt. Alle Röhrchen wurden im Labor unmittelbar nach deren Eintreffen fünf Minuten bei 4000 Umdrehungen/min zentrifugiert.

2.6.1. Prednisolon-Bestimmung

Das in der Studie applizierte Prednisolon ist eine Vorstufe und wird im Körper in den aktiven Metaboliten Prednisolon hepatisch umgewandelt, weshalb die Bestimmung von Prednisolon durchgeführt worden ist.

1000 μ l der Serumproben wurden nach erfolgter Zentrifugation in ein Mikroreaktionsgefäß (Eppendorfer Reaktionsgefäß) pipettiert. Diese wurden mit einer fortlaufenden Nummer, Pat-ID, Entnahmezeitpunkt und Untersuchungsdatum gekennzeichnet. Sowohl der verbliebene Rest im Serum-Röhrchen als auch die Eppendorfer Reaktionsgefäße wurden durchgehend bei einer kontrollierten Temperatur von -20° C gelagert. Nach Probenentnahme bei allen zwölf Studienteilnehmerinnen (im Anschluss an den letzten Untersuchungstag) wurden die Eppendorfer Reaktionsgefäße unter kontrollierten Bedingungen an ein externes Labor versendet (Anschrift: Medizinisches Versorgungszentrum Dr. Eberhard & Partner Dortmund, MVZ-Haus 1, Brauhausstr. 4, 44137 Dortmund). Die Messung der Prednisolon-Wirkspiegel erfolgte durch den ACQUITY-UPLC-Photodiodenarray-Detektor (PDA) von Waters. Die Validationsdaten des Labors zur Bestimmung von Prednisolon sind: Linearität: 0-250; 0-2500 $\frac{\text{ng}}{\text{ml}}$, Bestimmungsgrenze: 7 $\frac{\text{ng}}{\text{ml}}$, kleinster Befundwert: $<20 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$, intra- und inter-assay Variationen $<15\%$.⁹³ Für die weiteren Analysen wurden Ergebnisse $<7 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ mit dem Wert „0“ gleichgesetzt.

2.6.2. ACTH-Bestimmung

Die Plasma-ACTH-Bestimmung erfolgte, nach Einbringen eines Stempels zur Abtrennung korpuskulärer Blutbestandteile, vollautomatisch im hauseigenen

Labor (Endokrinologisches Routine-Labor des Universitätsklinikums Würzburg, Medizinische Klinik I). Die in vitro-Diagnostik zur quantitativen Messung von ACTH in EDTA-Plasma wurde unter Verwendung des IMMULITE 2000 Systems von Siemens durchgeführt (s. Anhang 4). Der IMMULITE 2000 ACTH ist ein Festphasen-, sequenzieller Zweischnitt-, Chemilumineszenz-, Immunometrischer Assay. Der Test ist hochspezifisch für ACTH und benötigte zur Durchführung eine Mindestmenge von 75 µl EDTA-Plasma. Alle Proben der Studie wurden mit demselben, zuvor kalibrierten Kit analysiert (Kit-Nr: 295). Die analytische Sensitivität der Messmethode betrug $5 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ bei einem abgedeckten Messbereich von bis zu $1250 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$. Untersuchungen zur Linearität des Herstellers erlaubten die Herstellung von verschiedenen Verdünnungen bei ACTH-Spiegeln oberhalb des Messbereichs für deren Nachbestimmung. Proben unterhalb des minimalen Messspiegels von $5 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ wurden mit $0 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ gleichgesetzt. In unserer Studie waren zwölf Proben oberhalb des Messbereiches. Diese wurden in einem Verhältnis von 1:3 (100 µl Probenserum + 200 µl Serum anderer Patienten mit nachweislich $<5 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ ACTH) am 21. April 2017 verdünnt und erneut bestimmt. Eine zweite Nachbestimmung mit 1:2 Verdünnung (100 µl Probenserum + 200 µl Serum anderer Patienten mit nachweislich $<5 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ ACTH) wurde am 24. April 2017 durchgeführt. Wenn nach der Analyse verdünnter ACTH-Proben (initialer ACTH-Wert $>1250 \frac{\text{mg}}{\text{dl}}$) Werte $<1250 \frac{\text{mg}}{\text{dl}}$ detektiert wurden (am ehesten mit der kurzen Halbwertszeit von ACTH und längeren Probenbearbeitung im Rahmen der Nachbestimmungen zu erklären), wurde bei den entsprechenden Patientinnen ein ACTH-Wert von $1250 \frac{\text{ng}}{\text{l}}$ angenommen. Alle Probenreste wurden bei -20°C asserviert.

2.7. Sicherheit und Datenschutz

Das Studienpräparat Rectodelt® (Trommsdorff) ist ein seit vielen Jahren erprobtes Medikament und auch zur Anwendung bei Kindern zugelassen.⁷² Durch die Studienkoordinatoren fand eine regelmäßige Kontrolle aller Dokumentationsbögen auf Plausibilität und mögliche Fehler statt. Im Rahmen der Patienteninformation und der Aufklärung durch den Prüfarzt wurde auf die Risiken der Studienteilnahme hingewiesen. Im Einzelnen handelte es sich hierbei

um das Legen der venösen Verweilkanüle für die Blutentnahmen mit dem Risiko einer lokalen Bildung von Blutergüssen und Rötungen sowie lokaler oder systemischer entzündlicher Prozesse. Es wurden alle entsprechend erforderlichen Hygienemaßnahmen zur Vermeidung einer Infektion vorgenommen. Die Patientinnen wurden an beiden Untersuchungstagen gebeten, ihre morgendliche Dosis an Hydrokortison zu pausieren. Dies konnte prinzipiell zu Symptomen eines Kortisol-Mangels (Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit, etc.) führen. Um Risiken möglichst gering zu halten, wurde der Untersuchungstag morgens bzw. vormittags begonnen. Die Patientinnen wurden dazu angehalten, Hydrokortison auf ihrer Anreise mit sich zu führen und bei einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes umgehend einzunehmen. UEs und Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden nach der *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE, Version 4.0) anhand des Schweregrades und der zugrundeliegenden Kausalität eingeordnet (s. Anhang 5 und 6).

UEs in Bezug auf die vaginale *off-label* Verabreichung wurden in den nachfolgenden sieben Tagen nach Studienintervention in einem speziellen Dokument erfasst und diese mit den UEs nach rektaler Gabe verglichen. Alle UEs, die im Verlauf der Studienteilnahme einer Patientin aufgetreten und nach Protokoll erfasst worden sind, wurden im *case report form* (CRF) dokumentiert. Darüber hinaus wurden zur regelrechten Dokumentation systematisierte Bögen für UEs und SUEs erstellt. Ein SUE musste spätestens binnen 24 Stunden der Projektleitung (im Hinblick auf eine Weiterleitung an die Bundesoberbehörde) gemeldet werden. Weiterhin fand ein externes Studienmonitoring durch die Zentrale für Klinische Studien (ZKS) in Würzburg mit Prüfung der Formalitäten und aller Ergebnisse sowie deren Übertragung an drei Terminen statt.

Zur Dokumentation innerhalb der Bögen (Fragebögen, CRF, etc.) und Probenmarkierung wurde immer die anfangs zugeteilte Pat-ID verwendet. Nach der Pseudonymisierung wurden die Daten im CRF und nachfolgend auf einer Passwort-geschützten digitalen Datenbank gespeichert. Alle Daten der Dokumentationsbögen und des Studienmonitorings werden entsprechend der GCP-Leitlinien (CPMP/ICH/135/95) für mindestens zehn Jahre archiviert.

2.8. Datenauswertung

Die Datenauswertung erfolgte vorwiegend deskriptiv. Die Dynamik des Anstiegs der gemessenen Serum-Prednisolon-Spiegel wurde nach rektaler und vaginaler Applikation verglichen. Darüber hinaus wurden die Prednisolon-Spiegel der prä- versus postmenopausalen Patientinnen verglichen. Weiterhin wurden die ACTH-Werte nach vaginaler versus rektaler Applikation, als indirekter/biologischer Wirknachweis im Organismus, einander gegenübergestellt. Die deskriptive Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel und SigmaPlot (Systat Software Inc.). Der Fragebogen sowie die UEs wurden tabellarisch und graphisch in Microsoft Excel ausgewertet. Die pharmakokinetischen Daten (C_{max} , C_{min} , C_{av} , t_{max} , AUC_t , MRT , $t_{1/2}$, fluctuation) beider Applikationswege wurden mit Microsoft Excel berechnet.

2.8.1. Pharmakokinetische Kenngrößen

Als pharmakokinetische Kenngrößen für Prednisolon wurden die *Area under the Curve* (AUC_t), die maximale, minimale und durchschnittliche Serumkonzentration (C_{max} , C_{min} , C_{av}), die Anflutungszeit des Pharmakons bis zur Maximalkonzentration (t_{max}), die mittlere Verweildauer (MRT), die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) und die Wirkspiegelschwankungen (**fluctuation**) mit Microsoft-Excel berechnet. C_{max} , C_{min} und t_{max} konnten von den Prednison-Konzentrationskurven abgelesen werden und die Berechnung der AUC_t erfolgte approximativ mithilfe der Trapezregel ($AUC_t = \sum_{i=0}^{10} \frac{1}{2} \frac{(y_i + y_{i-1})}{x_i - x_{i-1}}$, y_i Konzentration zum Zeitpunkt x_i). Die MRT berechnete sich über die $AUMC$ (*area under the moment curve*; Fläche unter der Moment-Kurve) geteilt durch die AUC_{0-360} .

Die ACTH-Kinetik nach vaginaler Gabe wurde mit den ACTH-Werten nach rektaler Prednison-Applikation verglichen und es wurden folgende Parameter berechnet: Anfangskonzentration (Mittelwerte (MW) der Konzentrationen zu den Zeitpunkten -10 und 0 min) ($C_{Baseline}$), minimale Konzentration (C_{min}), Differenz zwischen C_{min} und $C_{Baseline}$ ($C_{Baseline-min}$), Zeit bis zur Halbierung der Anfangskonzentration von ACTH (t_{50}), Zeit bis zum Abfall der ACTH-Konzentration $<92 \frac{ng}{l}$ (t_{2ULN}) und *Area under the Curve* bis zur letzten Probenentnahme bzw. bis zum Zeitpunkt 240 min (AUC_{0-360} bzw. AUC_{0-240}).

AUC₀₋₂₄₀ und AUC₀₋₃₆₀ wurden erneut über die Trapezregel bestimmt. Die Evaluation der Bioäquivalenz (AUC₀₋₃₆₀ und C_{max}) basierte auf dem 90 % Konfidenzintervall (KI) für das Verhältnis von untersuchter vaginaler Prednisolon-Applikation (Test) und rektaler Prednisolon-Applikation (Referenz) (Bioäquivalenz-Grenze: 80-125 %). Das KI wurde aus dem ANOVA-Modell in einem logarithmisch transformierten Maßstab gewonnen. Das KI wurde rücktransformiert, um das KI für das Verhältnis auf der Originalskala zu erhalten.⁹¹ Eine Näherung der Zeitpunkte <50% und <25%-ACTH-Konzentration fand durch eine graphische Bestimmung der Schnittpunkte von durchschnittlicher ACTH-Konzentration und den Geraden $y = \frac{CBaseline}{2}$ bzw. $y = \frac{CBaseline}{4}$ (**t_{50graph}** bzw. **t_{25graph}**) statt (s. Anhang 7 und 8).

2.8.2 Statistische Analysen

Die statistische Datenanalyse wurde mit Hilfe von PASW Statistics 24 (IBM SPSS, IBM Corp.) durchgeführt. Mit dem Levene-Test wurde zunächst die Homogenität der Varianzen analysiert. Wenn Signifikanz (p<0,05) vorlag, konnte nicht von einer „Homogenität der Varianzen“ ausgegangen werden und ein robusterer Test (Welch-Test) kam zum Einsatz. Bei nicht signifikanten Werten wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Die Resultate wurden als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) angegeben. Minimum, Maximum, P-Werte und das 95 %-Konfidenzintervall wurden berechnet. Für Mittelwertvergleiche wurden das 5 %-Niveau (p=0,05), das 1 %-Niveau (p=0,01) und das 0,1 %-Niveau (p=0,001) zugrunde gelegt. Für den Vergleich von rektaler und vaginaler Gabe (100 mg Prednison) mit s. c. und i. m. Applikation (100 mg Hydrokortison) aus einer vorangegangenen Studie^{69,70} wurden Post-HOC-Analysen (Dunnett-T3 und Scheffé) durchgeführt. Hierbei wurde erneut mittels ANOVA auf einen Gesamtunterschied zwischen den Gruppen getestet. Anschließend erfolgten durch die Post-HOC-Analysen paarweise Vergleiche zwischen den Gruppen. Der Scheffé-Test wurde verwendet, wenn die Varianzen in den Gruppen homogen waren; der Dunnett-T3-Test, falls die Varianzen sich unterschieden (Varianzheterogenität). Durchführende Personen waren Stephanie Burger-Stritt und Linda Bachmann.

2.9. Qualität der Studie und Studienmonitoring

Die Studienkoordinatoren überprüften regelmäßig alle erhobenen und dokumentierten Daten auf Vollständigkeit und Plausibilität. Ein externes Studienmonitoring der Zentrale für Klinische Studien (ZKS) in Würzburg stellte die Qualität vor, während und nach der Studie sicher. Dies geschah durch die Überprüfung der Protokoll- und GCP-gerechten Durchführung und der ordnungsgemäßen Dokumentation der Studiendaten.

3. ERGEBNISSE

3.1. Umfrage zu präferierter Applikationsart

In einer vorab durchgeführten anonymen Patientenbefragung unter 18 weiblichen Patientinnen mit NNI, direkt im Anschluss an die Teilnahme an einer standardisierten Patientenschulung (inkl. Schulung der i. m. Eigeninjektion) am Universitätsklinikum Würzburg, wählten zehn (56 %) der befragten Patientinnen die i. m.-Eigeninjektion, fünf (28 %) das vaginale Einführen eines Suppositoriums und drei (17 %) die s. c. Gabe als erste Präferenz. Als zweite Präferenz wurde die vaginale Applikation von sechs (40 %), die i. m. Gabe von einem Drittel und die s. c. Gabe von vier (27 %) der Patientinnen angegeben (s. Tab. 5 und Abb. 8 und 9). Drei Patientinnen gaben keine zweite Präferenz an.

Tabelle 5: Fragebogen zur Präferenz der selbstständigen Kortison-Applikation nach Schulung.

Präferenz	Auswahlmöglichkeiten
1. Präferenz	- Spritze in den Muskel (i. m.; 100 mg Hydrokortison) - Vaginales Einführen (Suppositorium; 100 mg Prednison*) - Spritze ins Unterhautfettgewebe (s. c.; 100 mg Hydrokortison)
2. Präferenz	- Spritze in den Muskel (i. m.; 100 mg Hydrokortison) - Vaginales Einführen (Suppositorium; 100 mg Prednison*) - Spritze ins Unterhautfettgewebe (s. c.; 100 mg Hydrokortison)

**Prednison besitzt die circa sechsfache glukokortikoide Potenz von Hydrokortison*

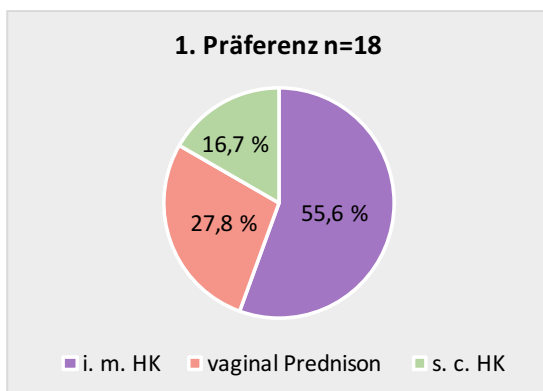


Abbildung 8: 1. Präferenz in der Umfrage zur selbstständigen Kortison-Verabreichung, HK=Hydrokortison; n=18.

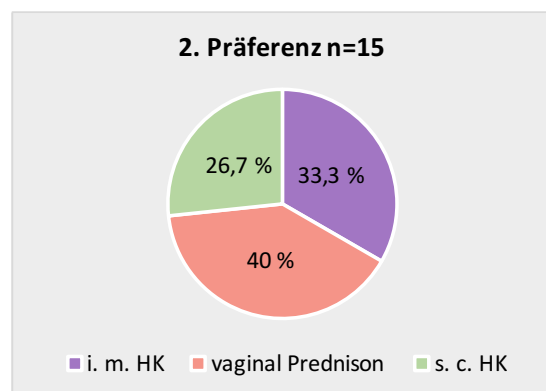


Abbildung 9: 2. Präferenz in der Umfrage zur selbstständigen Kortison-Verabreichung, HK=Hydrokortison; n=15.

3.2. Studienteilnehmer

3.2.1. Alter, Größe und Gewicht

Das Patientenkollektiv bestand aus zwölf durchschnittlich 51 Jahre alten Patientinnen mit primärer chronischer NNI in Folge einer Autoimmunadrenalitis (s. Tab. 6).

Tabelle 6: Demographische Daten der Studienpatientinnen; n=12.

Klinische Anamnese bezüglich Demographischer Daten n=12	Median (Spannweite)
Alter in Jahren	51 (31-63)
Größe in cm	170 (158-175)
Gewicht in kg	79,5 (54-90)
BMI* in $\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$	26,8 (18,3-33,2)

*BMI= body mass index.

3.2.2. Körperlicher Status und Nebenniereninsuffizienz

Die durchschnittlichen Blutdruckwerte lagen im normotensiven Bereich bei normofrequenter Herzfrequenz. Am Tag der vaginalen Verabreichung des Prednison-Suppositoriums befanden sich alle sechs prämenopausalen Patientinnen in der zweiten Zyklushälfte (14-131). Eine Patientin (Pat. 1) des prämenopausalen Kollektivs befand sich zum Untersuchungszeitpunkt in der Übergangsphase zur Postmenopause (s. Tab. 7).

Tabelle 7: Daten zum körperlichen Status der Studienpatientinnen; n=12.

Körperlicher Untersuchungsstatus n=12	Median (Spannweite)
Blutdruck systolisch in mmHg	120 (95-145)
Blutdruck diastolisch in mmHg	80 (60-90)
Herzfrequenz in Schlägen/min	73,5 (55-105)
Zyklustag (vaginaler Untersuchungstag bei prämenopausalen Pat.; n=6)	21,5 (14-131)

Alle Patientinnen wiesen eine stabile Hormonersatztherapie mit Hydrokortison und Fludrokortison auf. Zehn Patientinnen nahmen zusätzlich L-Thyroxin ein. Alle gaben eine gute bis sehr gute Zufriedenheit bezüglich der NNI-Therapie an (s. Tab. 8).

Tabelle 8: Daten zur NNI und Medikamenteneinnahme; n=12.

Daten zur NNI n=12	Median (Spannweite)
Alter bei Erstdiagnose in Jahren	42 (21-55)
Krankheitsdauer in Jahren	9,5 (2-33)
Tägliche Hydrokortison-Dosis in mg	20 (10-30)
Aktuelles Befinden und Zufriedenheit mit Therapie (1=sehr gut, 2=gut, 3=befriedigend, 4=ausreichend, 5=schlecht)	2 (1-2,5)
Tägliche Fludrokortison-Dosis in mg (Astonin H 0,1 mg) (n=12)	0,05 (0,05-0,15)
Tägliche L-Thyroxin-Dosis in µg (n=10)	81,3 (50-137,5)

Vier Studienteilnehmerinnen hatten bereits eine NN-Krise erlitten. Insgesamt berichteten diese betroffenen Patientinnen über insgesamt zehn NN-Krisen im bisherigen Krankheitsverlauf. Alle elf Patientinnen waren mit einem Notfallausweis und -set ausgestattet. Mehr als die Hälfte der Patientinnen hatte ein Notfallset mit Prednison-Suppositorien. Acht von elf Patientinnen hatten bereits an mindestens einer Schulung zu NNI teilgenommen (s. Tab. 9).

Tabelle 9: Daten zu NN-Krisen der Studienpatientinnen; n=11.

Daten zu NN-Krisen, n=11	Absolute Anzahl der Pat.	Prozentualer Anteil der Pat. (%)
Patientinnen mit mindestens einer NN-Krise (Frage 5)	4	36,7
Gesamtzahl an NN-Krisen (Frage 5)	10	90,9
Ausstattung mit Notfallausweis (Frage 7)	11	100
Schulungsteilnahme (Frage 8)	8	72,7
Ausstattung mit Notfall-Kit (alle Formen) (Frage 9)	11	100

Bisherige Anwendung Notfall-Kit s. c. / i. m. Gabe (Frage 9)	9	81,8
Bisherige Anwendung Notfall-Kit Rektal-Zäpfchen (Frage 9)	6	54,6

3.2.3. Endokrine Begleiterkrankungen und Autoimmunes Polyendokrines Syndrom

Bei einem Drittel der untersuchten Patientinnen war ein Morbus Basedow beschrieben. Bei insgesamt Dreiviertel der Patientinnen bestand die NNI, in Kombination mit einer Hashimoto-Thyreoiditis, im Rahmen eines Polyglandulären Autoimmunsyndroms APS Typ 2 (s. Tab. 10 und 11).

Tabelle 10: Endokrinologische Begleiterkrankungen der Studienpatientinnen; n=12.

Klinische Anamnese bezüglich endokrinologischen Begleiterkrankungen	Absolut aus n=12
M. Basedow/ Hyperthyreose mit Struma	4
Autoimmun-Thyreoiditis (inkl. Hashimoto)	9
Primäre Ovarialinsuffizienz	1
APS Typ 2	9
Sonstige Störungen der intestinalen Kohlenhydrat-Absorption	1

Tabelle 11: Endokrinologische Begleiterkrankungen der Studienpatientinnen; n=12.

Pat-ID	APS-Typ	Hashimoto	POI	weitere
1	2	x		M. Basedow
2	2	x		
3				M. Basedow*
4	2	x		
5	2	x		
6				M. Basedow
7	2	x		
8				M. Basedow
9	2	x	x	
10	2	x		
11	2	x		
12	2	x		

APS= Autoimmunes Polyglanduläres Syndrom, POI= Primäre Ovarialinsuffizienz, *= nach thyreostatischer Therapie in Vollremission.

3.2.4. Weitere Begleiterkrankungen

Vaginale Trockenheit war die häufigste nicht-endokrinologische Begleiterkrankung und wurde von der Hälfte berichtet (weitere Begleiterkrankungen s. Tab. 12).

Tabelle 12: Weitere Begleiterkrankungen der Studienpatientinnen; n=12.

Klinische Anamnese bezüglich weiterer Begleiterkrankungen	Absolut aus n=12
Gutartige Neubildungen der Harnorgane (Onkozytom)	1
Depressive Episode (Vollremission)	1
Keratokonjunktivitis sicca	1
Katarakt	1
Kardiomyopathie	1
Appendizitis mit generalisierter Peritonitis	1
Appendizitis, nicht näher bezeichnet	1
Spondylitis alkylosans (M. Bechterew)	1
Vaginale Trockenheit	6
Sterilisierung (Tubensterilisierung)	1
Allergie auf Pyrazolon	1
Allergie auf Nickel und Kobalt	1

3.3. Pharmakokinetik

3.3.1. Prednisolon-Werte

Elf Patientinnen nahmen an den rektalen Untersuchungstagen teil. Patientin 12 brach nach der ersten Studienvisite (vaginale Applikation) die Studienteilnahme vorzeitig ab, so dass kein rektaler Untersuchungstag stattfand. Die individuellen Verläufe der Prednisolon-Konzentrationen nach rektaler Applikation, aufgetragen gegen die Zeit, können der Abb. 10 entnommen werden. Es zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg der Prednisolon-Spiegel nach rektaler Applikation mit individuell ausgeprägter Steigung und dem steilsten Anstieg binnen der ersten zwei Stunden nach Medikamentengabe. Die Werte hielten sich auf einem Plateau bis zum Ende der Untersuchung. Die maximale Serum-Prednisolon-

Konzentration nach rektaler Applikation von 100 mg Prednison betrug $241 \frac{ng}{ml}$ (Pat. 6). Die niedrigste gemessene maximale Serum-Prednisolon-Konzentration lag bei $78,5 \frac{ng}{ml}$ (Pat. 9). Bezüglich des erfassten Zeitraumes kann gesagt werden, dass es bei allen Patientinnen nach rektaler Applikation zu messbaren und vorerst kontinuierlich ansteigenden Prednisolon-Spiegeln kam.

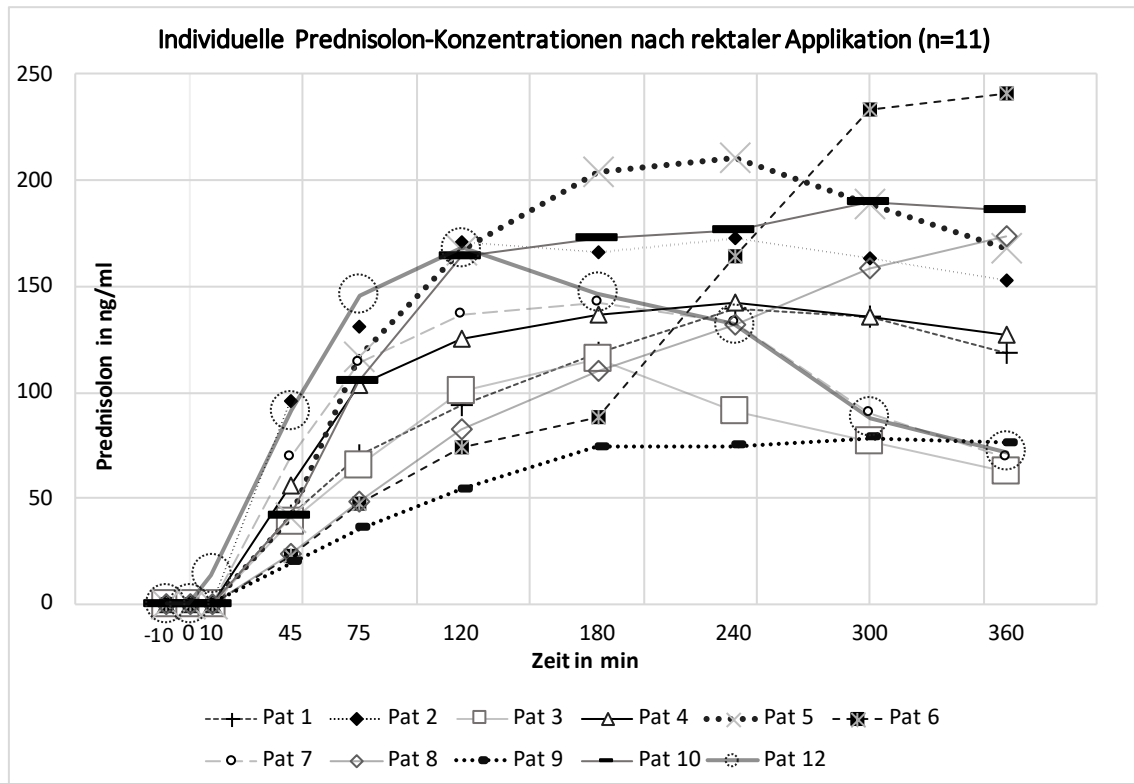


Abbildung 10: Prednisolon-Konzentrationen (aufgetragen gegen die Zeit) nach rektaler Applikation von 100 mg Prednison; n=11.

Alle zwölf Patientinnen nahmen an den vaginalen Untersuchungstagen teil. Patientin 11 brach den vaginalen Untersuchungstag nach 300 Minuten Untersuchungsdauer ab. Die jeweiligen Verläufe der Prednisolon-Konzentrationen nach vaginaler Applikation können der Abb. 11 entnommen werden. Hierbei ist zu beachten, dass die y-Achsen-Beschriftung zur besseren Darstellung der einzelnen Verläufe zwischen rektalem und vaginalem Schaubild verändert ist. Gegenüber den Verläufen nach rektaler Gabe ist der Anstieg der Prednison-Konzentration deutlich schwächer ausgeprägt. In den Patientinnen 3, 5, 10, 11 und 12 war kein Nachweis eines Anstiegs der Serum-Prednisolon-

Konzentration zu verzeichnen. Bei einem Viertel stiegen die Konzentrationskurven innerhalb der ersten zwei Stunden kontinuierlich an. Bei weiteren vier Patientinnen war die Dauer bis zum erstmaligen Nachweis von Prednisolon deutlich länger. Im Gegensatz zu den Kurven nach rektaler Gabe war die Höhe des erreichten Plateau-ähnlichen Verlaufs dabei wesentlich herabgesetzt. Die maximal erreichte Serum-Prednisolon-Konzentration betrug $67,5 \frac{ng}{ml}$ (Pat. 9), wobei bemerkenswert ist, dass selbige Patientin nach rektaler Applikation die niedrigste Serumkonzentration hatte.

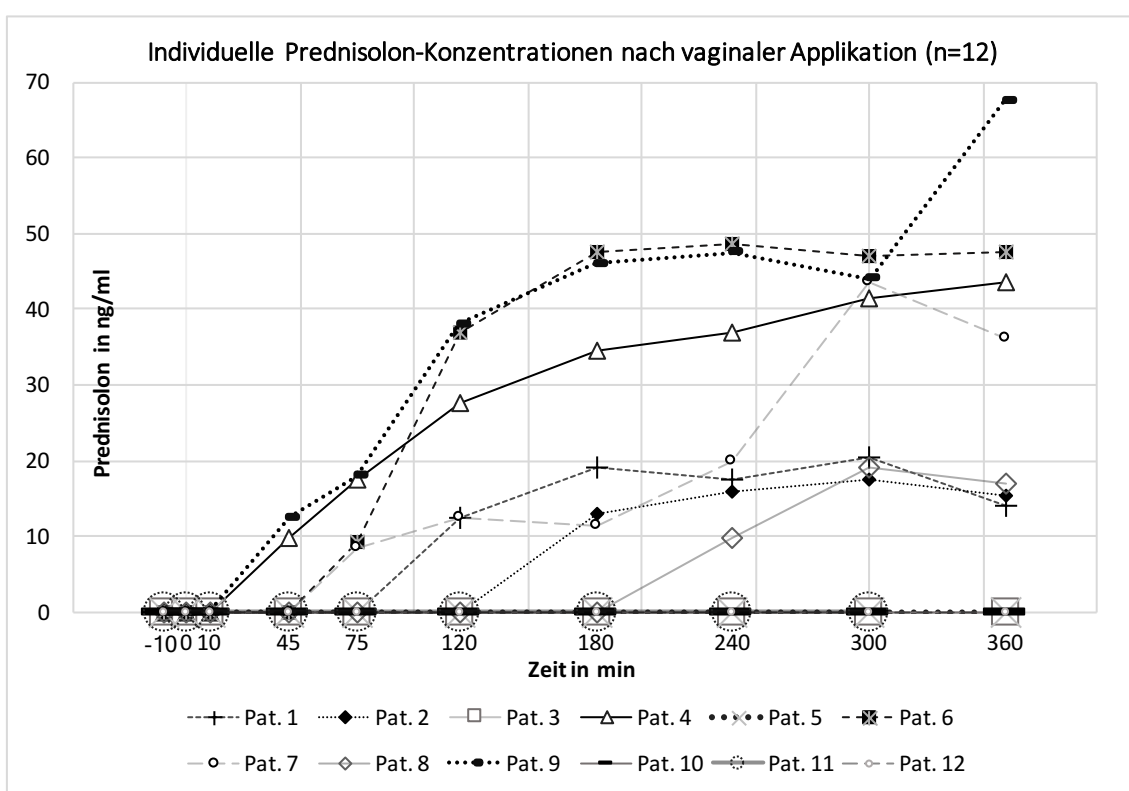


Abbildung 11: Prednisolon-Konzentrationen (aufgetragen gegen die Zeit) nach vaginaler Applikation von 100 mg Prednison; n=12.

In der Studie, welche die s. c. und die i. m. Applikation von Hydrokortison miteinander verglich, wurde ein Wirkspiegel von $36 \frac{\mu g}{dl}$ Hydrokortison als Cut-off-Wert für einen als sicher zu erachtenden Wirkspiegel festgelegt.^{69,70} Folglich beläuft sich nach Umrechnung der glukokortikoiden Potenz von Prednison bzw. Prednisolon (s. Kapitel 1.5.4.; in dieser Berechnung wird der Faktor 6 angewendet) der Cut-off-Wert von Prednison bzw. Prednisolon auf $60 \frac{ng}{ml}$. Dieser

wird nach rektaler Gabe von allen elf Patientinnen nach durchschnittlich $84,5 \pm 41$ min erreicht (nach 45 min von 3 Pat.; nach 75 min von 5 Pat.; nach 120 min von 2 Pat.; nach 180 min von 1 Pat.). Lediglich eine von zwölf Patientinnen erreichte den Cut-off-Wert von $60 \frac{ng}{ml}$ Prednisolon-Konzentration 360 min nach vaginaler Applikation (Pat. 9). In Abb. 12 und Tab. 13 findet sich eine Gegenüberstellung der durchschnittlich gemessenen Prednisolon-Werte nach vaginaler und rektaler Gabe.

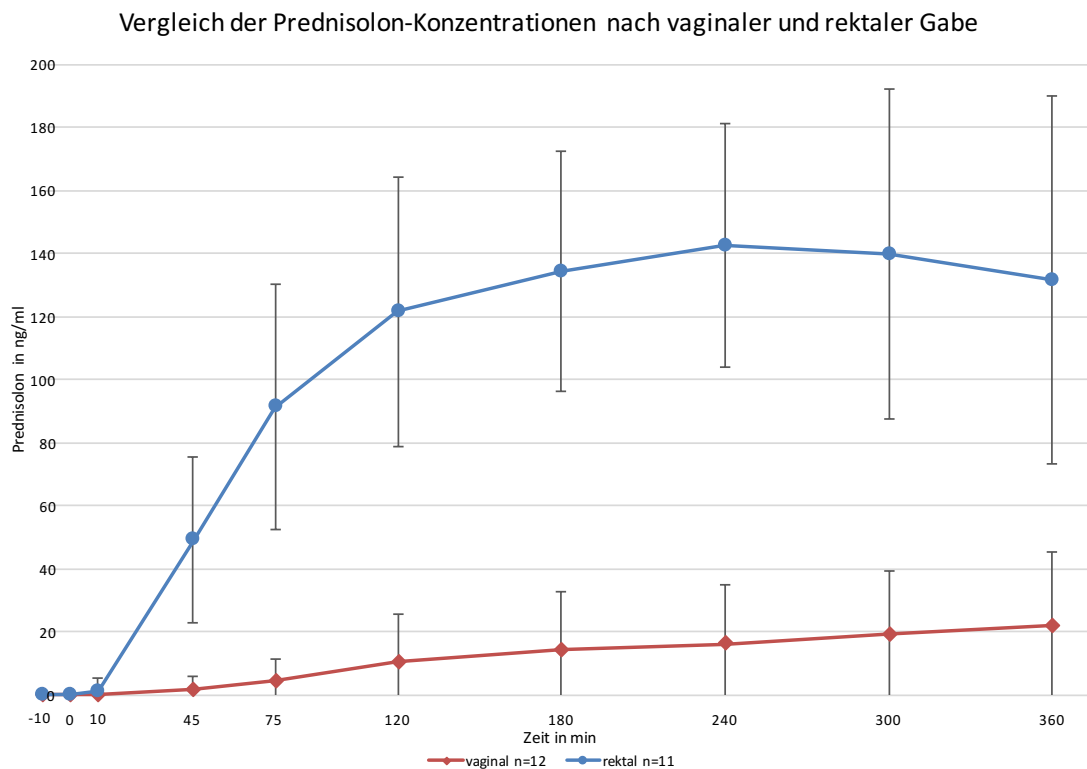
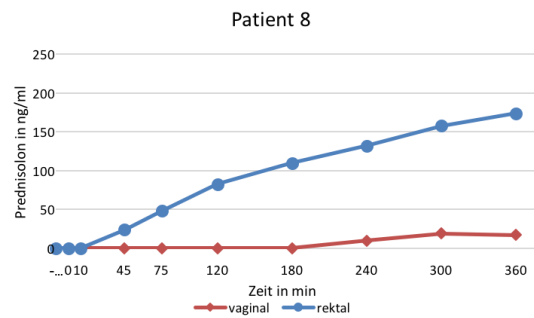
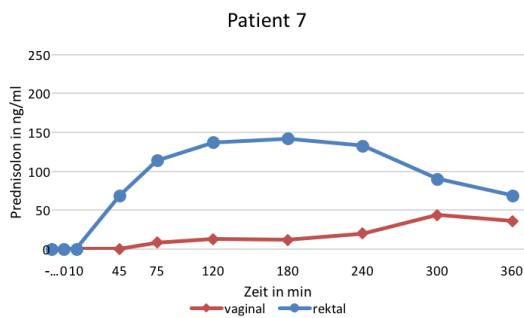
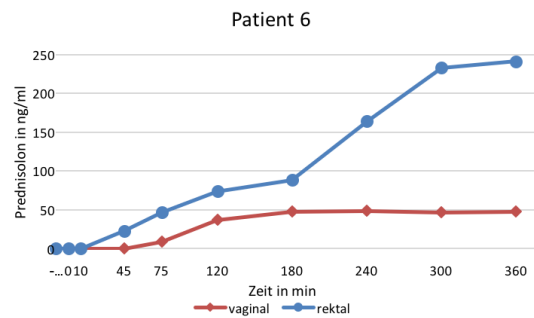
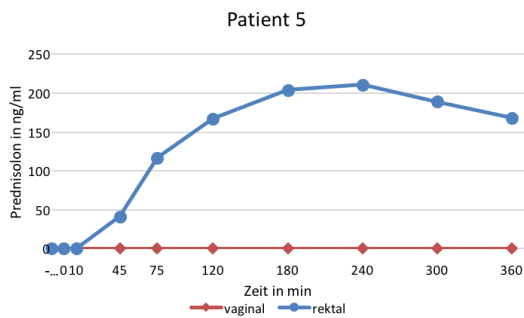
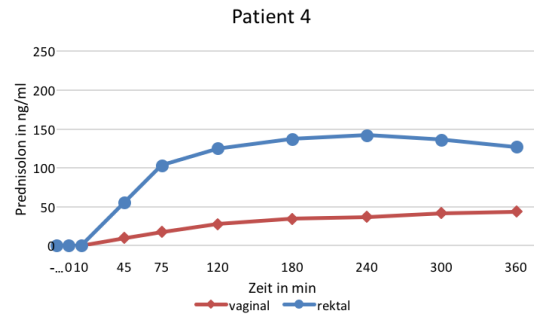
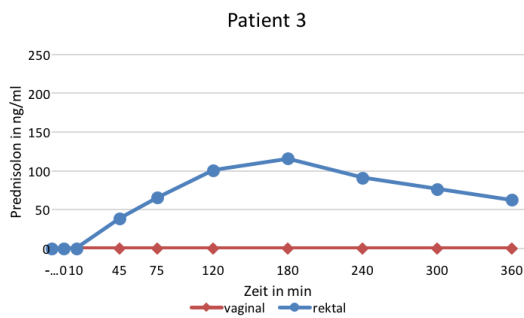
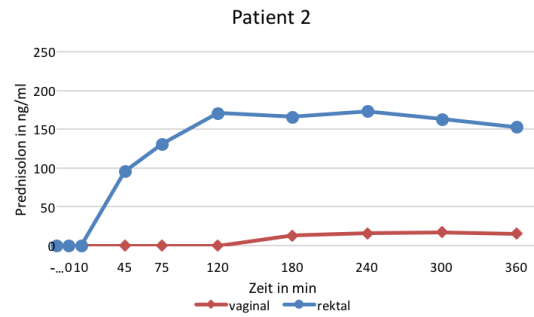
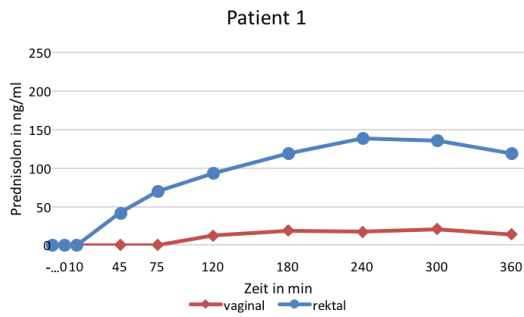


Abbildung 12: Vergleich der Prednisolon-Konzentrationen nach vaginaler und rektaler Applikation von 100 mg Prednison-Suppositorium. Die Kurven stellen die durchschnittliche Serumkonzentration von Prednisolon mit Standardabweichung in Abhängigkeit der Zeit dar; vaginale Gabe n=12; rektale Gabe n=11.

Tabelle 13: Vergleich der MW der Prednisolon-Werte (ng/ml) nach vaginaler und rektaler Gabe in allen Patientinnen zu den jeweiligen Entnahmezeitpunkten (t) in min; vaginal n=12, rektal n=11; auf eine Dezimale gerundet.

t (min)	-10	0	10	45	75	120	180	240	300	360
vaginal	0	0	0	1,9	4,4	10,6	14,3	16,4	19,4	21,9
rektal	0	0	1,3	49,2	89,3	121,6	134,2	142,5	139,8	131,6

Die individuellen Serum-Prednisolon-Verläufe der Patientinnen können Abb. 13A-L entnommen werden. In jeder einzelnen Patientin war demnach die Konzentration von Prednisolon nach rektaler Gabe deutlich stärker ausgeprägt. Wenn es zu einem Nachweis von Prednisolon nach vaginaler Applikation gekommen ist, war dieser Zeitpunkt deutlich verzögert (Pat. 1, 2, 6, 7, 8).



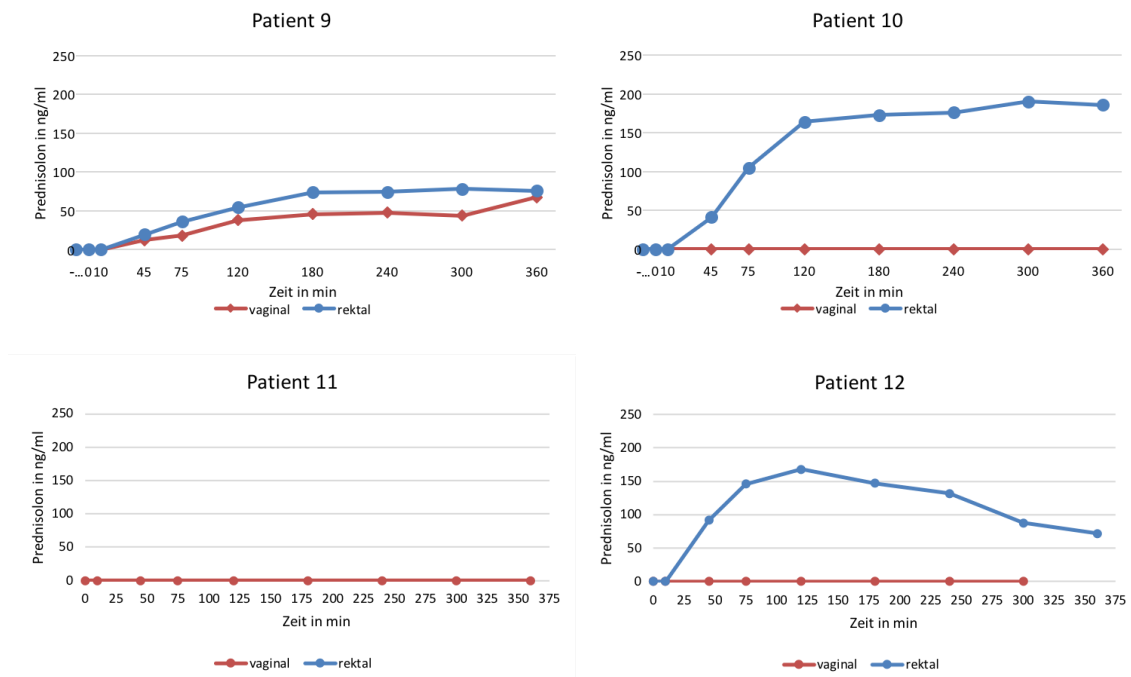


Abbildung 13 A-L: Individueller Vergleich der Prednisolon-Konzentrationen nach vaginaler und rektaler Applikation in jeder teilnehmenden Patientin; n=12.

Die durchschnittliche maximale Serum-Prednisolon-Konzentration (C_{max}) war nach vaginaler, im Vergleich zur rektalen Applikation, signifikant niedriger (vaginale versus rektale Applikation: $21,7 \pm 23,6 \frac{ng}{ml}$ versus $161,3 \pm 44,9 \frac{ng}{ml}$, $p < 0,001$). Ebenso zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der durchschnittlichen Serumkonzentration (C_{av}) von Prednisolon. Die maximale Prednisolon-Konzentration wurde nach rektaler Gabe fast eine Stunde früher erreicht. Die AUC_{0-360} war nach rektaler Applikation fast zehnfach so stark ausgeprägt wie nach vaginaler Applikation (s. Tab. 14). Es konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen dem BMI (*body mass index*) oder dem Tag des Menstruationszyklus bei prämenopausalen Patientinnen und den pharmakokinetischen Daten (C_{max} , C_{min} , C_{av} , AUC_{0-360} , MRT) aufgezeigt werden. Das 90% KI für AUC_{0-360} und C_{max} (Test/Referenz-Ratio) lag nicht in den Grenzen der Bioäquivalenz (80-120 %): AUC_{0-360} : 0,1 – 4,8 % und C_{max} : 2,8 – 13 %.

Tabelle 14: Pharmakokinetische Parameter nach vaginaler und rektaler Applikation von Prednison.

Parameter	MW ± SD	KI 95%	MIN	MAX	p (robust)
C_{max} ($\frac{ng}{ml}$)					
vaginal	21,7 ± 23,6	6,6 – 36,7	0	67,5	
rektal	161,3 ± 44,9	131,2 – 191,5	78,5	241	<0,001
C_{av} ($\frac{ng}{ml}$)					
vaginal	10,9 ± 12,8	2,8 – 19	0	34,2	
rektal	101,5 ± 26,1	83,9 – 119	51,6	137,1	<0,001
t_{max} (min)					
vaginal	308,6 ± 41,4	270,3 – 346,9	240	360	
rektal	250,9 ± 75	200,5 – 301,3	120	360	0,083
AUC₀₋₃₆₀ ($\frac{\mu g \cdot min}{ml}$)					
vaginal	4390 ± 5109	1144,1 – 7637	0	13351	
rektal	40302 ± 10437	33294 – 47310	20745	55768	<0,001
MRT (min)					
vaginal	144,4 ± 129	62,4 – 226,4	0	298,1	
rektal	211,7 ± 20,6	197,9 – 225,6	178,5	251,3	0,101
t_{1/2} (h)					
vaginal	8 ± 7,6	0,9 – 15	1,6	22,1	
rektal	15,1 ± 10,4	8,2 – 22,1	2,9	32,6	0,137
fluctuation					
vaginal	37,1 ± 18,8	19,7 – 54,5	17,5	67,5	
rektal	161,3 ± 44,9	131,2 – 191,4	78,5	241	<0,001

C_{max}, maximale Serumkonzentration; **C_{av}**, durchschnittliche Serumkonzentration; **t_{max}**, Zeit bis zu maximaler Serumkonzentration; **AUC₀₋₃₆₀**, area under the curve / Fläche unter der Kurve von 0 bis zur letzten Probe; **MRT**, mean residence time/mittlere Verweildauer; **t_{1/2}**, Halbwertszeit; **fluctuation**, Wirkstoffspiegelschwankung; **MW**, Mittelwert; **SD**, Standardabweichung; **KI**, Konfidenzintervall; **MIN**, Minimum; **MAX**, Maximum. Analyse mittels **einfaktorieller ANOVA**.

3.3.2. Unterschiede in prä- und postmenopausalen Stichproben

Hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter ergaben sich nach vaginaler Verabreichung von 100 mg Prednison keine signifikanten Unterschiede zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen. Die maximale Serumkonzentration von Prednisolon (**C_{max}**) war jedoch bei prämenopausalen Frauen tendenziell,

wenn auch nicht signifikant, niedriger als in postmenopausalen Frauen. Des Weiteren ließ sich eine tendenziell niedrigere AUC_{0-360} in der prämenopausalen Teilstichprobe nachweisen (s. Tab. 15).

Tabelle 15: Pharmakokinetische Parameter nach vaginaler Applikation von Prednison im Vergleich zwischen prä- und postmenopausaler Stichprobe.

Parameter	MW ± SD	KI 95%	MIN	MAX	p (robust)
C_{max} ($\frac{ng}{ml}$)					
prämenopausal	9,5 ± 10,4	- 1,5 – 20,5	0	20,5	
postmenopausal	33,8 ± 27,7	4,8 – 62,9	0	67,5	0,087
C_{av} ($\frac{ng}{ml}$)					
prämenopausal	4,0 ± 4,6	- 0,9 – 8,8	0	10,4	
postmenopausal	17,8 ± 14,9	2,1 – 33,5	0	34,2	0,074
t_{max} (min)					
prämenopausal	300 ± 0	300	300	300	
postmenopausal	315 ± 57,5	223,6 – 406,4	240	360	n.a.*
AUC_{0-360} ($\frac{\mu g * min}{ml}$)					
prämenopausal	1664 ± 1959	- 392 – 3719	0	4496	
postmenopausal	7117 ± 5979	842 – 13392	0	13351	0,078
MRT (min)					
prämenopausal	132,5 ± 146,5	-21,3 – 286,3	0	298,1	
postmenopausal	156,2 ± 121,6	28,6 – 283,9	0	257,4	0,766 ^Δ
$t_{1/2}$ (h)					
prämenopausal	4,6 ± 2,4	- 1,4 – 10,6	1,8	6,2	
postmenopausal	10,5 ± 9,6	- 4,8 – 25,8	1,6	22,1	0,309
fluctuation					
prämenopausal	19 ± 1,5	15,3 – 22,7	17,5	20,5	
postmenopausal	50,7 ± 11,4	32,6 – 68,9	43,5	67,5	0,005^Δ

C_{max} , maximale Serumkonzentration; C_{av} , durchschnittliche Serumkonzentration; t_{max} , Zeit bis zu maximaler Serumkonzentration; AUC_{0-360} , area under the curve / Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von 0 bis zur letzten Probe; MRT, mean residence time/mittlere Verweildauer; $t_{1/2}$, Halbwertszeit; fluctuation, Wirkstoffspiegelschwankung; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; KI, Konfidenzintervall; MIN, Minimum; MAX, Maximum. Analyse mittels Welch-Test, bei P-Werten mit ^Δ Analyse mittels **einfaktorieller ANOVA**. *Die robusten Testverfahren zur Analyse der MW können für t_{max} nicht durchgeführt werden, da in mindestens einer Gruppe eine Varianz von 0 auftritt.

3.3.3. Unterschiede in Patientinnen mit und ohne vaginaler Trockenheit

Die Hälfte der Teilnehmerinnen (n=6) gab an, von vaginaler Trockenheit betroffen zu sein. Davon gehörten zwei (Pat. 1, 2) der prämenopausalen und vier Patientinnen (Pat. 4, 7, 9, 12) der postmenopausalen Kohorte an. Bezüglich der pharmakokinetischen Parameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Probandinnen mit und ohne selbstständig berichteter Angabe von vaginaler Trockenheit (s. Tab. 16). Es zeigte sich insgesamt eine Tendenz zu höheren Prednison-Wirkspiegeln bei Patientinnen mit vaginaler Trockenheit. Die AUC_{0-360} war, wenn auch nicht signifikant, bei Patientinnen mit vaginaler Trockenheit fast dreifach erhöht.

Tabelle 16: Pharmakokinetische Parameter nach vaginaler Applikation von Prednison im Vergleich zwischen Patientinnen mit und ohne vaginaler Trockenheit.

Parameter	MW ± SD	KI 95%	MIN	MAX	p (robust)
C_{max} ($\frac{ng}{ml}$)					
Trockenheit	32,1 ± 24,0	6,8 – 57,3	0	67,5	
Keine Trockenheit	11,3 ± 19,8	- 9,5 – 32	0	48,5	0,132
C_{av} ($\frac{ng}{ml}$)					
Trockenheit	15,9 ± 12,6	2,7 – 29,1	0	34,2	
Keine Trockenheit	5,9 ± 11,8	- 6,5 – 18,3	0	29,6	0,187
t_{max} (min)					
Trockenheit	324 ± 32,9	283,2 – 364,8	300	360	
Keine Trockenheit	270 ± 42,4	-111,2– 651,2	240	300	0,124
AUC_{0-360} ($\frac{\mu g \cdot min}{ml}$)					
Trockenheit	6360 ± 4892	1226 – 11494	0	13351	
Keine Trockenheit	2421 ± 4918	- 2740 – 7582	0	12293	0,194
MRT(min)					
Trockenheit	200,7 ± 99,6	96,2 – 305,3	0	262,1	
Keine Trockenheit	88,1 ± 138,1	- 56,9 – 233	0	298,1	0,136
$t_{1/2}$ (h)					
Trockenheit	5,5 ± 5,4	- 1,2 – 12,2	1,6	14,7	
Keine Trockenheit	14,2 ± 11,2	- 86,9 – 115,2	6,2	22,1	0,198
fluctuation					
Trockenheit	38,5 ± 20,3	13,2 – 63,8	17,5	67,5	

Keine Trockenheit	33,8 ± 20,9	-153,7 – 221,2	19	48,5	0,792
------------------------------	-------------	----------------	----	------	-------

C_{max}, maximale Serumkonzentration; **C_{av}**, durchschnittliche Serumkonzentration; **t_{max}**, Zeit bis zu maximaler Serumkonzentration; **AUC₀₋₃₆₀**, area under the curve / Fläche unter der Kurve von 0 bis zur letzten Probe; **MRT**, mean residence time/mittlere Verweildauer; **t_{1/2}**, Halbwertszeit; **fluctuation**, Wirkstoffspiegelschwankung; **MW**, Mittelwert; **SD**, Standardabweichung; **KI**, Konfidenzintervall; **MIN**, Minimum; **MAX**, Maximum. Analyse mittels **einfaktorieller ANOVA**.

3.3.4. ACTH-Werte

Als Maß der biologischen Wirksamkeit des verabreichten Glukokortikoids wurde die Geschwindigkeit und die Ausprägung des Rückgangs der ACTH-Spiegel beobachtet. In zwölf ACTH-Proben, die oberhalb des Messbereichs von 1250 $\frac{ng}{l}$ lagen, konnte trotz zweimaliger Verdünnung kein valider Wert nachbestimmt werden. Dies betraf nach rektaler Verabreichung zwei Patientinnen (Pat. 2: -10, 0, 10 min; Pat. 7: -10, 0 min) und nach vaginaler Verabreichung drei Patientinnen (Pat. 7: 0, 10 min; Pat. 10: -10, 0, 120 min; Pat. 11: 45, 180 min). Fünf ACTH-Proben sind im Labor geronnen und waren nicht messbar (Pat. 1: 0, 10, 45, 120, 180 min).

Sowohl nach rektaler als auch nach vaginaler Gabe von 100 mg Prednison konnte ein signifikanter Abfall von ACTH beobachtet werden. Die erste Stunde fielen beide Kurven ähnlich steil. Die ACTH-Werte nach vaginaler Gabe stiegen anschließend wieder und erreichten auch bis Versuchsende keine Halbierung des Ausgangswertes, während nach rektaler Gabe nach fünf Stunden fast eine vollständige Supprimierung des ACTH auftrat (s. Abb. 14 und Tab. 17).

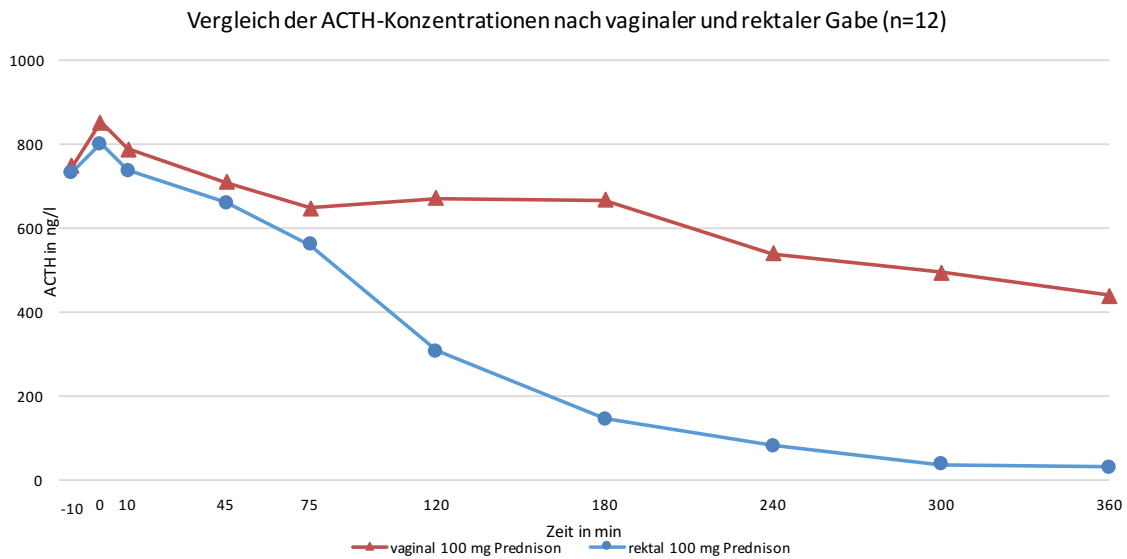


Abbildung 14: Vergleich der Mittelwerte von ACTH nach vaginaler und rektaler Applikation von 100 mg Prednison-Suppositorium.

Der ACTH-Baseline-Spiegel war bei beiden Verabreichungsformen vergleichbar. Nach rektaler Gabe fiel ACTH signifikant stärker von $767 \frac{ng}{l}$ auf $26 \frac{ng}{l}$ ab, während es nach vaginaler Gabe nur zu einer Reduktion von $790 \frac{ng}{l}$ auf $448 \frac{ng}{l}$ kam ($\Delta C_{Baseline-min}$ vaginal versus rektal: $341,5 \pm 215,8 \frac{ng}{l}$ versus $740,8 \pm 355,3 \frac{ng}{l}$; $p=0,003$). Die maximale Reduktion des ACTH-Baseline-Spiegels durch 100 mg vaginal verabreichtes Prednison betrug $46,9 \pm 20,7 \%$. Die maximale Reduktion nach rektaler Gabe von 100 mg Prednison betrug $95 \pm 4,9 \%$ (s. Tab. 17 und 18).

Tabelle 17: Vergleich mittlerer ACTH-Wirkspiegel (MW) in $\frac{ng}{l}$ nach vaginaler und rektaler Applikation von 100 mg Prednison in Abhängigkeit zum Untersuchungszeitpunkt in min.

t (min)	-10	0	10	45	75	120	180	240	300	360
vaginal	748,1	851,7	787,9	709,8	646,9	671,8	665,9	538,9	494,2	439,9
rektal	733,6	800,3	736,8	661,0	560,4	307,8	145,6	81,5	36,7	29,4

Tabelle 18: Pharmakokinetische Parameter von ACTH nach vaginaler und rektaler Applikation von Prednison.

Parameter	MW \pm SD	KI 95%	MIN	MAX	p (robust)
$C_{Baseline} (\frac{ng}{l})$					
vaginal	$789,8 \pm 425,3$	519,5 – 1060	34	1254	
rektal	$766,9 \pm 357,1$	527,1 – 1006,8	87	1250	0,891

C_{min} ($\frac{ng}{l}$)					
vaginal	448,3 ± 303,8	255,2 – 641,3	21	844	
rektal	26,1 ± 17,6	14,3 – 137,9	12	75	0,001
C_{Baseline-min} ($\frac{ng}{l}$)					
vaginal	341,5 ± 215,8	204,4 – 478,7	13	747	
rektal	740,8 ± 355,3	502,1 – 979,5	72	1224	0,003
C_{Baseline-min} (%)					
vaginal	46,9 ± 20,7	33,8 – 60,1	10,9	86	
rektal	95 ± 4,9	91,7 – 98,3	82,8	98,5	<0,001
AUC_{t0-360} ($\frac{ng*min}{l}$)					
vaginal	207457 ± 138293	108528 – 306386	11641	353735	
rektal	95949 ± 41376	68152 – 123746	16512	168042	0,033

C_{Baseline}, Baseline Anfangskonzentration von ACTH (MW zu den Zeitpunkten -10 und 0min); *C_{min}*, minimale ACTH-Konzentration in 360 min nach Applikation von Prednison; *ΔC_{Baseline-min}*, Differenz zwischen Baseline und minimaler ACTH-Konzentration; *AUC_{t0-360}*, Area under the curve nach Prednison-Applikation bis zum Zeitpunkt 360 min. Analyse mittels **ONEWAY ANOVA**.

3.3.5. ACTH nach Prednison-Suppositorien und Hydrokortison-Injektionen

Die ACTH-Werte nach vaginaler und rektaler Applikation von 100 mg Prednison wurden mit bereits erhobenen Daten nach s. c. und i. m. Injektion von 100 mg Hydrokortison aus einer früheren Studie (Physca-Studie)^{69,70} verglichen. Das Einverständnis zur Nutzung der Ergebnisse wurde eingeholt. Die Daten zu Hydrokortison-Injektionen wurden an zwölf Patienten mit primärer NNI (sieben Frauen, fünf Männer) erhoben. Sechs Patientinnen nahmen an beiden Studien teil (Pat. 1, 2, 4, 5, 6, 9). Der BMI aus beiden Kohorten war vergleichbar (Physca versus Vapreda: $26 \frac{kg}{m^2}$ versus $26 \frac{kg}{m^2}$; $p=0,715$).

Die anfängliche ACTH-Konzentration vor vaginaler, rektaler, s. c. und i. m. Gabe unterschied sich nicht wesentlich (s. Abb. 15). Nach s. c. und i. m. Hydrokortison-Injektion fiel der ACTH-Spiegel, verglichen mit den Spiegeln nach vaginalen und rektalen Prednison-Suppositorien, binnen vier Stunden schneller und steiler auf ein niedrigeres Niveau ab (s. Abb. 15; C_{min} zum Zeitpunkt 240 min vaginal versus

rektal versus s. c. versus i. m.: $530 \frac{ng}{l}$ versus $79 \frac{ng}{l}$ versus $17 \frac{ng}{l}$ versus $14 \frac{ng}{l}$). Während nach i. m. und s. c. Hydrokortison-Gabe eine fast vollständige ACTH-Supprimierung gelang, konnte rektal gegebenes Prednison in gleicher Zeit den ACTH-Spiegel um circa 10 % weniger senken. Vaginale Gabe reduzierte den ACTH um insgesamt etwas mehr als ein Drittel ($C_{Baseline-min}$ vaginal versus rektal versus s. c. versus i. m.: 37 % versus 86 % versus 98 % versus 98 %). Die Zeitspanne, bis bei jedem Patienten eine ACTH-Halbierung nachweislich war, war im Vergleich von rektaler Suppositorien-Gabe mit den Injektionen deutlich verlängert (t_{50} rektal versus s. c. versus i. m.: 149 min versus 60 min versus 58 min; $p < 0,001$) während es zwischen s. c. und i. m. keine signifikante Verzögerung gab ($p = 0,787$). Analog zeigten auch T_{2ULN} und AUC_{t0-240} eine signifikant schwächere Wirkung von rektalen Prednison-Suppositorien im Vergleich zur s. c. und i. m. Injektion von Hydrokortison (s. Tab. 19).

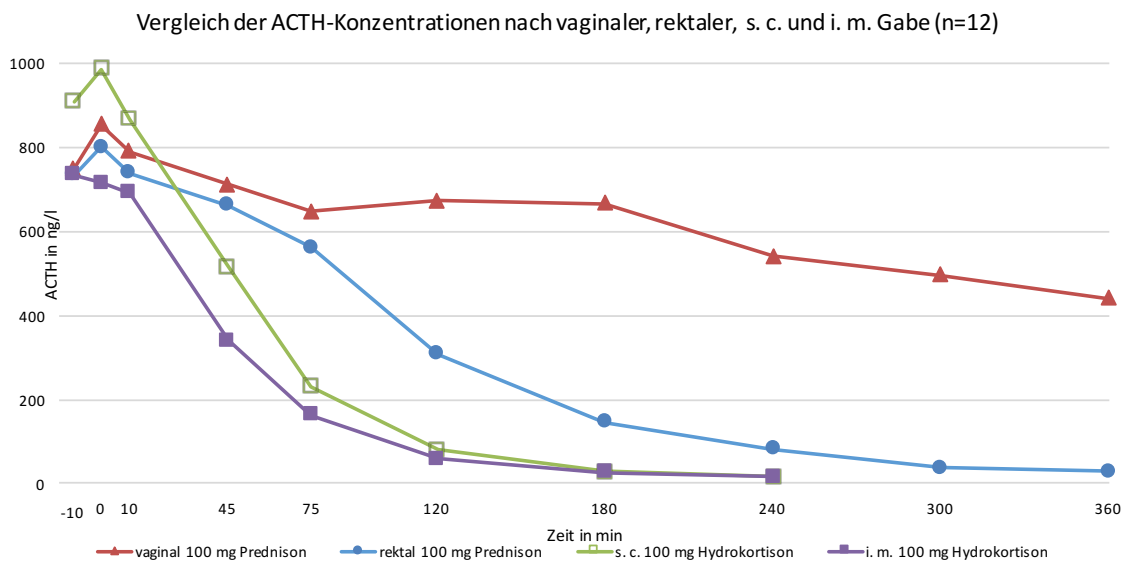


Abbildung 15: Vergleich der vaginalen und rektalen Verabreichung von 100 mg Prednison sowie der s. c. und i. m. Verabreichung von 100 mg Hydrokortison (n=12); die Kurven zeigen die mittleren ACTH-Konzentrationen aufgetragen gegen die Zeit. Die Werte zur s. c. und i. m. Injektion von Hydrokortison stammen aus: *Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency*, Hahner et. al, 2013.^{69,70}

Tabelle 19: Pharmakokinetische Parameter von ACTH nach rektaler Applikation von Prednison und s. c. und i. m. Injektion von Hydrokortison.

Parameter	MW ± SD	KI 95%	MIN	MAX	p (robust)
-----------	---------	--------	-----	-----	---------------

C_{Baseline} ($\frac{ng}{l}$)					
rektal	766,9 ± 357,1	527,1 – 1006,8	87	1250	
s. c.	945,7 ± 618,6	552,7 – 1338,7	66	2068	
i. m.	723,8 ± 486,8	414,5 – 1033,1	113	1991	0,527

C_{min} ($\frac{ng}{l}$)					
rektal	79,1 ± 62,2	37,3 – 120,9	28	213	
s. c.	16,6 ± 8,5	11,2 – 22	0	28	
i. m.	14,2 ± 9,2	8,4 – 20,1	0	27	0,012

Dunnett-T3: 1) rektal versus s. c.: **p=0,022** 2) rektal versus i. m.: **p=0,018** 3) s. c. versus i. m.: p=0,883

ΔC_{Baseline-min} (%)					
rektal	85,8 ± 13,1	77 – 94,6	57	97	
s. c.	98,2 ± 0,8	97,7 – 98,7	97	100	
i. m.	98,1 ± 1,2	97,4 – 98,9	96	100	0,023

Dunnett-T3: 1) rektal versus s. c.: **p=0,030**; 2) rektal versus i. m.: **p=0,031**; 3) s. c. versus i. m.: p=0,995

t₅₀ (min)					
rektal	148,6 ± 46,7	117,3 – 180	75	240	
s. c.	60 ± 15,7	50 – 70	45	75	
i. m.	57,5 ± 15,5	47,7 – 67,3	45	75	<0,001

Dunnett-T3: 1) rektal versus s. c.: p=0,134; 2) rektal versus i. m.: **p=0,041**; 3) s. c. versus i. m.: p=0,787

T_{2ULN} (min)					
rektal	193,1 ± 66,8	137,3 – 249	45	240	
s. c.	132,1 ± 52,6	98,7 – 165,5	10	180	
i. m.	116,3 ± 39	91,5 – 141	45	180	0,036

Dunnett-T3: 1) rektal versus s. c.: p=0,134; 2) rektal versus i. m.: **p=0,041**; 3) s. c. versus i. m.: p=0,787

AUC_{t0-240} ($\frac{ng*min}{l}$)					
rektal	90419 ± 39108	64146 – 116693	13899	156720	
s. c.	56078 ± 34914	33895 – 78261	3826	122719	
i. m.	40993 ± 25384	24864 – 57121	10040	104757	0,004

Scheffé: 1) rektal versus s. c.: p=0,063; 2) rektal versus i. m.: **p=0,005**; 3) s. c. versus i. m.: p=0,549

C_{Baseline}, Baseline Anfangskonzentration von ACTH (MW zu den Zeitpunkten -10 und 0min); **C_{min}**, minimale ACTH-Konzentration in **240 min** nach Applikation von Prednison/Hydrokortison; **ΔC_{Baseline-min}**, Differenz zwischen Baseline und minimaler ACTH-Konzentration; **t₅₀**, Zeit bis zu einem Abfall von ACTH auf 50 % der Baseline Anfangskonzentration; **t_{2ULN}**, Zeit bis zum Abfall von ACTH auf 92 $\frac{ng}{l}$ (= obere Normgrenze multipliziert mit 2); **AUC_{t0-240}**, Area under the curve

nach Prednison- bzw. Hydrokortison-Applikation bis zum Zeitpunkt 240 min. Analyse mittels **ONEWAY ANOVA**. Post-HOC-Tests: Dunnet-T3 und Scheffé.

Bei Blutabnahmen in Intervallen von bis zu 60 Minuten war durch graphisches Ablesen des Schnittpunktes der durchschnittlichen ACTH-Konzentration mit 50 % bzw. 25 % des $C_{Baseline}$ ($t_{50graph}$ bzw. $t_{25graph}$) eine exaktere Annäherung an die wirkliche Zeitspanne möglich. Hierbei war die ACTH-Supprimierung nach s. c. und i. m. Injektion von Hydrokortison schneller erreicht als nach rektaler Gabe von Prednison ($t_{50graph}$ rektal versus s. c. versus i. m.: 105 versus 49 versus 43 min). Durch vaginale Gabe konnte eine Halbierung nicht erreicht werden. Eine Reduktion von $C_{Baseline}$ auf <25 % fand 70 Minuten nach i. m., 74 Minuten nach s. c. und 158 Minuten nach rektaler Gabe statt (s. Tab. 20).

Tabelle 20: Vergleich der ACTH-Werte nach vaginaler und rektaler Gabe von 100 mg Prednison sowie s. c. und i. m. Gabe von 100 mg Hydrokortison. Zeit in min bis zum Erreichen einer Reduktion der ACTH-Werte auf <50 % und <25 % der Ausgangswerte.

ACTH-Reduktion	t₅₀	t_{50graph}	t_{25graph}
vaginal	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
rektal	149	105	158
s. c.	60	49	74
i. m.	58	43	70

t₅₀, Zeit in min bis zu einem Abfall von ACTH auf 50 % der Baseline Anfangskonzentration; **t_{50graph}**, graphische Annäherung an den exakten Zeitpunkt der ACTH-Halbierung durch Interpolation der Kurve der ACTH-Mittelwerte in min; **t_{25graph}**, graphische Annäherung an den Zeitpunkt von 25 % Reduktion durch Interpolation der Kurve der ACTH-Mittelwerte in min (auf ganze Zahlen gerundet).

Um unbekannte Einflussfaktoren in den unterschiedlichen Kohorten Vapreda und Physca zu minimieren, verglichen wir die ACTH-Spiegel in der Untergruppe jener sechs Patientinnen, die an beiden Studien teilnahmen. Nach Injektionen war die relative ACTH-Supprimierung der Untergruppe (n=6) annähernd gleich zum kompletten Physca-Kollektiv (s. Abb. 16A und 16B und Tab. 21).

Vergleich der ACTH-Konzentrationen nach vaginaler, rektaler, s. c. und i. m. Gabe (n=6)

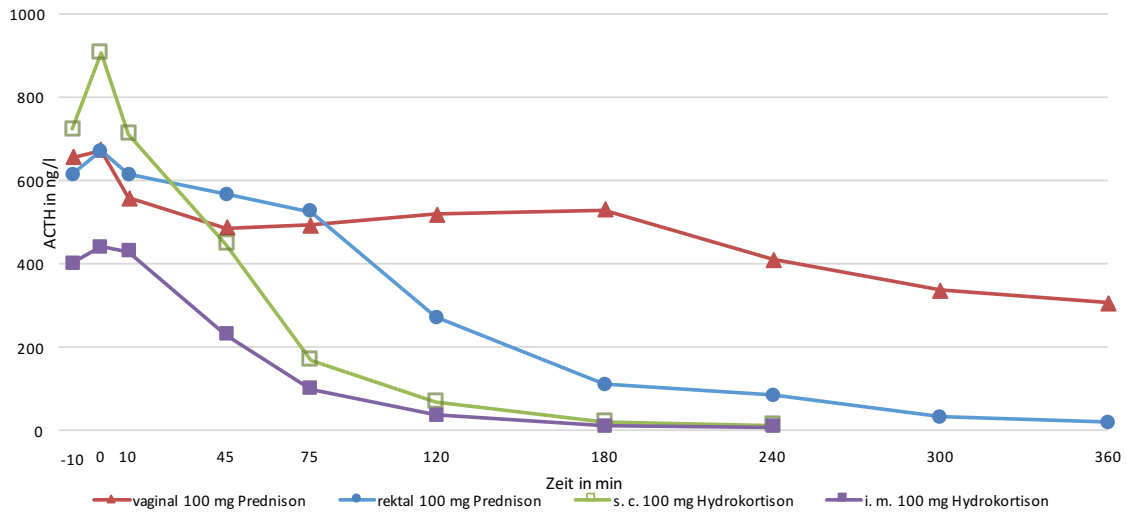


Abbildung 16A: Vergleich der vaginalen und rektalen Verabreichung von 100 mg Prednison sowie der s. c. und i. m. Verabreichung von 100 mg Hydrokortison bei jenen sechs Patientinnen, die in beiden Studien teilnahmen (n=6). Die Kurven zeigen die mittleren ACTH-Konzentrationen aufgetragen gegen die Zeit. Die Werte zur s. c. und i. m. Injektion von Hydrokortison stammen aus einer früheren Studie zur Untersuchung der jeweiligen Injektionen (Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency, Hahner et. al, 2013⁶⁹).⁷⁰

Tabelle 21: Subgruppen-Vergleich der ACTH-Konzentrationen $c_{Baseline}$ (MW aus den Werten zu den Zeitpunkten -10 und 0 min) und C_{min} zum Zeitpunkt 240 min sowie der maximalen Reduktion von $C_{Baseline}$ % innerhalb von 240 min nach vaginaler und rektaler Gabe von 100 mg Prednison und nach s. c. und i. m. Injektion von 100 mg Hydrokortison. Die Messwerte der kompletten Kohorte (n=12 bzw. rektal n=11) werden den Messwerten der Patientinnen gegenübergestellt, die in beiden Studien teilgenommen haben (n=6). Teilergebnisse aus der Physca-Studie (Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency, Hahner et. al, 2013⁶⁹).⁷⁰

ACTH ($\frac{ng}{l}$)	$C_{Baseline}$ ($\frac{ng}{l}$)	C_{min} ($\frac{ng}{l}$)	$C_{Baseline-min}$ % (%)
vaginal			
n=6	659	410	45
n=12	790	530	37
rektal			
n=6	641	82	81
n=11	767	79	86
s. c.			
n=6	814	13	99
n=12	946	17	98
i. m.			
n=6	421	9	98
n=12	724	14	98

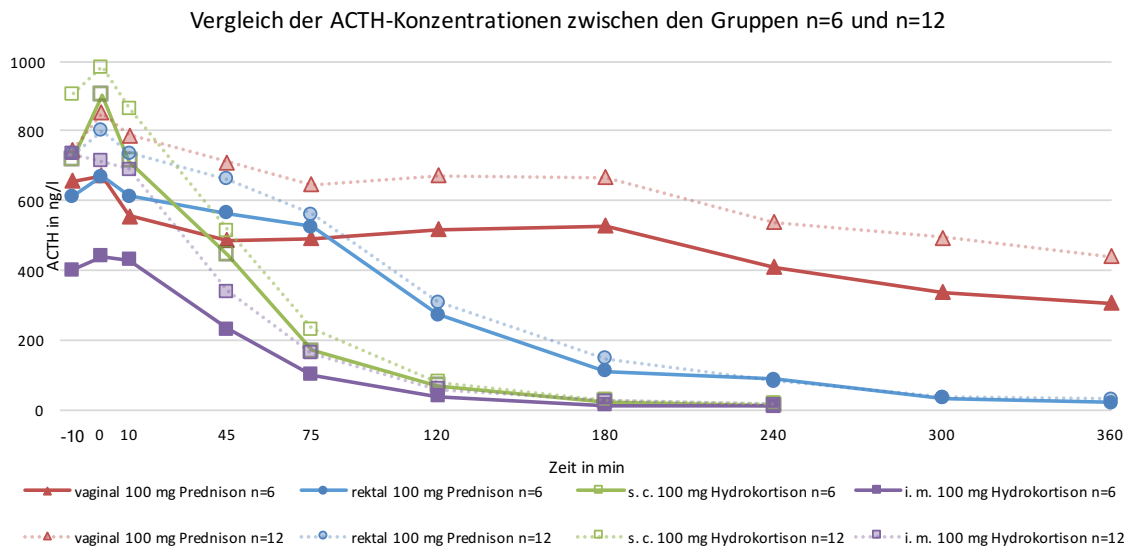


Abbildung 17: Vergleich der Gesamtdaten zu ACTH-Konzentrationen aus Physca und Vapreda (n=12, gestrichelte Kurve) mit den Ergebnissen jener sechs Patientinnen, die in beiden Studien teilnahmen.

3.4. Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt wurden 29 UEs bei elf der zwölf teilnehmenden Patientinnen dokumentiert (21 systemische UEs: vier nach rektaler und 17 nach vaginaler Gabe; 8 lokale UEs: alle nach vaginaler Gabe, s. Tab. 22). Es traten keine SUEs auf.

Nach rektaler Gabe wurde über Abgeschlagenheit, Hitzewallungen und Schwindel berichtet. Im Rahmen der vaginalen Verabreichung wurde von diesen drei systemischen Symptomen doppelt so häufig berichtet. Weitere häufige Symptome nach vaginaler Gabe waren Kopfschmerzen, Übelkeit und vaginaler Ausfluss; ein Viertel erhöhte wegen andauernder massiver Abgeschlagenheit ihre orale Hydrokortison-Dosis am Folgetag. Die systemischen UEs nach vaginaler Gabe waren am ehesten durch ein Kortisol-Defizit gekennzeichnet.

Patientin 11 zeigte ausgeprägte Anzeichen eines Kortisol-Defizits, so dass der Untersuchungstag nach 300 min abgebrochen und eine i. v. Gabe von 100 mg Hydrokortison erfolgen musste. In dieser Patientin war kein Nachweis von Prednisolon bei einer ACTH-Reduktion um 36 % messbar. Hier gelang ein niedriger Prednisolon-Nachweis ($19 \frac{ng}{ml}$) bei geringster ACTH-Reduktion der

gesamten Kohorte (11 %). Patientin 12, ebenfalls ohne Prednisolon-Nachweis, entwickelte einen Tag nach vaginaler Gabe einen behandlungsdürftigen Harnwegsinfekt. Anschließend wurde eine Vaginalmykose symptomatisch, die retrospektiv am ehesten multifaktorieller Genese (zweifache Antibiotika-Gabe, Prednison-Suppositorium) zu sein schien. In allen Patientinnen ohne Prednisolon-Nachweis war die ACTH-Reduktion unterdurchschnittlich und es wurde über mehr UEs berichtet. In den Patientinnen 4, 6 und 9 waren die Prednisolon-Spiegel und die ACTH-Reduktion höher, obwohl zwei dieser Patientinnen von vaginalem Ausfluss berichteten. Die stärkere Wirkweise bei diesen drei Patientinnen spiegelte sich auch in den deutlich weniger gemeldeten UEs wieder. In Patientin 9 waren am Ende rektale und vaginale Prednisolon-Konzentration fast gleich hoch und die ACTH-Reduktion nach vaginaler ausgeprägter als nach rektaler Gabe.

Die UEs nach rektaler Gabe hielten maximal 24 h, nach vaginaler Gabe maximal 14 Tage (Median 1,5 Tage, Spannweite 1-14 Tage) an.

Tabelle 22: Gegenüberstellung von individuellen UEs.

lokale UE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	n
Vag. Ausfluss	v					v			v		v		4
Wärmegefühl							v						1
Vaginalmykose												v	1
Dysurie/Harnweg sinfekt												v	1
Hämatom												v	1
system. UE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	n
Abgeschlagenheit		v			v					v	v		4
		r					r						2
Kopfschmerzen					v					v	v		3
Hitzewallungen		v								v			2
		r											1
Schwindel								v			v		2
			r										1
Kollaps										v			1
Belastungsdyspnoe						v							1
Übelkeit					v		v				v		3
sympt. Hypotonie											v		1

Medikamente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	n
Hydrokortison oral (mg)		5			10					45			60
		5											5
Hydrokortison i. v. (100 mg)								v			v		2
Fosfomycin 3 g oral												v	1
Cotrimoxazol 960 mg oral												v	1
Prednisolon- Konzentration	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
vaginal	+	+	0	+	0	+	+	+	++	0	0	0	
rektal	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++		
ACTH _{Baseline-min%} in 360 min (%)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	MW
vaginal	-50	-40	-30	-76	-37	-67	-48	-11	-86	-42	-36	-39	-47
rektal	-98	-98	-89	-96	-98	-93	-98	-96	-83	-98	-98		-95

UEs (lokal und systemisch, v: vaginaler Untersuchungstag; r: rektaler Untersuchungstag), zusätzlich benötigte Medikamente, der **maximal erreichte Prednisolon-Konzentration** (0: kein Nachweis; +: $<50 \frac{ng}{ml}$; ++: $50-100 \frac{ng}{ml}$; +++: $>100 \frac{ng}{ml}$), der maximale Reduktion von ACTH_{Baseline-min%}. n=Gesamtzahl UE, MW=Mittelwert der maximalen ACTH-Reduktion (%).

3.5. Fragebogen

Elf Patientinnen füllten den Fragebogen nach dem zweiten Untersuchungstag aus. Generell kamen die Patientinnen mit ihrer NNI sehr gut (n=1) oder gut (n=9) zurecht (eine Pat. machte keine Angabe). Dennoch fühlten sich vier Patientinnen durch die Erkrankung in ihrer Freizeit eingeschränkt (s. Abb. 19). Gründe für Einschränkungen in der Freizeit waren bei allen verminderte Belastbarkeit, aber auch Angst vor einer erneuten NN-Krise und Einschränkungen im Urlaub. Drei Patientinnen fühlten sich zudem in ihrem Berufsleben eingeschränkt. Fünf Patientinnen hatten im Krankheitsverlauf bereits eine NN-Krise gehabt, darunter eine Patientin mit bereits fünf NN-Krisen. Häufigster Auslöser waren Gastroenteritiden (n=4), gefolgt von fieberhaften Infekten (n=2). Einer Patientin war die Ursache der NN-Krise unbekannt.

Alle waren mit Notfallausweis und -set ausgestattet. Acht Patientinnen hatten das Gefühl, im Rahmen der ambulanten Kontrolltermine regelmäßig im richtigen Umgang mit Belastungssituationen sowie NN-Krisen geschult zu werden. Zehn

Patientinnen nahmen an einer standardisierten Schulung zu Anwendung des Notfall-Kits mit Eigeninjektion teil. Drei gaben an, sich bereits selbst Hydrokortison injiziert zu haben (s. c. n=2; i. m. n=1). Keine hatte bislang Prednison als Suppositorium verwendet. Alle, die bis zum Zeitpunkt der Umfrage sich selbst noch nie Hydrokortison injiziert hatten, gaben an, dass sie sich nach einer entsprechenden Schulung dazu im Stande fühlen würden. Sechs Patientinnen hatten eine notfallmäßige Glukortikoid-Substitution (i. m. / i. v.) erhalten (1-7 Mal). 73 % glaubten, dass die Möglichkeit der vaginalen Verabreichung von Prednison ihre Lebensqualität verbessern würde. Nach Studienteilnahme würden fast Zweidrittel der Patientinnen die vaginale Verabreichung von Prednison zur NN-Krisen-Prävention der Injektion vorziehen (s. Abb. 17-20).

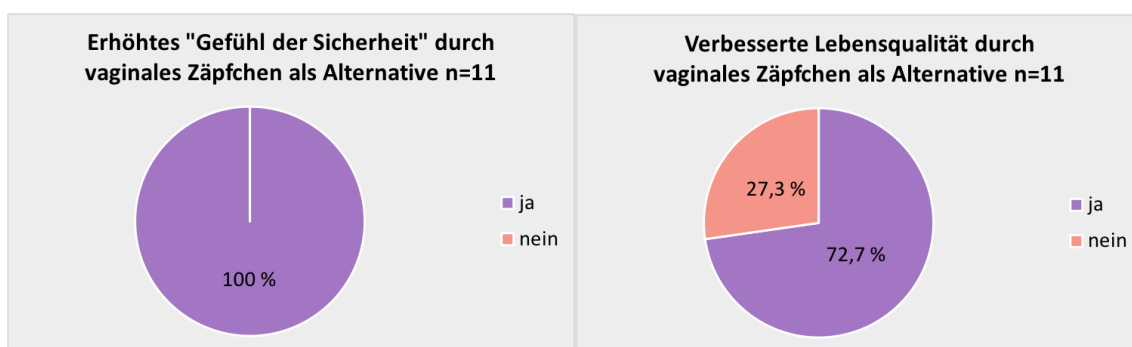


Abbildung 18 und 18: Subjektives Gefühl der Sicherheit und verbesserte Lebensqualität durch vaginales Prednison-Zäpfchen als Alternative zu Injektionen; n=11.

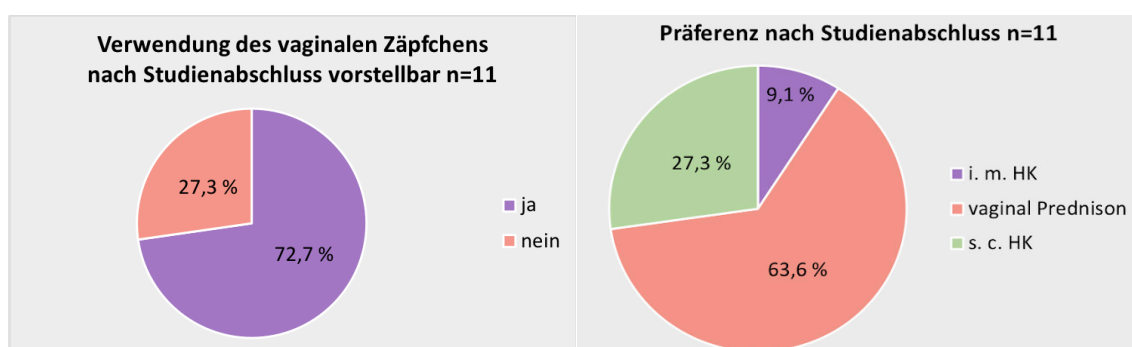


Abbildung 19 und 20: Infrage kommen eines vaginalen Prednison-Zäpfchens nach Studienabschluss und präferierte Applikationsart der Studienteilnehmer nach Studienabschluss; n=11; HK=Hydrokortison.

3.6. Antworten auf die Fragestellungen

1. Besteht eine Bioäquivalenz zwischen der zugelassenen rektalen Gabe und der vaginalen Verabreichung von Prednison-Suppositorien?

Es besteht zwischen rektaler und vaginaler Gabe keine Bioäquivalenz. Die Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-360}) nach vaginaler Gabe betrug ca. ein Zehntel der rektalen AUC_{0-360} . Das 90% KI für AUC_{0-360} und C_{max} lag deutlich außerhalb der Bioäquivalenz-Grenze (80-125 %) (AUC_{0-360} : 0,1 – 4,8 % und C_{max} : 2,8 – 13 %).

2. Sind die suppressiven Effekte auf das Plasma-ACTH als indirekter Wirknachweis nach vaginaler und rektaler Verabreichung von Prednison-Suppositorien äquivalent?

Die ACTH-Reduktion war im Untersuchungszeitraum nach vaginaler Gabe signifikant schwächer ausgeprägt und verzögert ($C_{Baseline-min}$ vaginal versus rektal: 47 ± 21 % versus 95 ± 5 %; $p=0,003$; t_{50} vaginal versus rektal: binnen 360 min nicht erreicht versus 149 ± 47 min).

3. Gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf Pharmakokinetik, Sicherheit und Bioäquivalenz (im Vergleich zur rektalen Gabe) zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen?

In der Pharmakokinetik gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen. Das Auftreten von UEs war in beiden Untergruppen ähnlich verteilt (prämenopausale Pat. 13 UEs nach vaginaler bzw. drei UEs nach rektaler Gabe vs. postmenopausale Pat. elf UEs nach vaginaler bzw. keine UEs nach rektaler Gabe ((hier $n=5$ da Studienabbruch bei Pat. 11)). Die C_{max} sowie die AUC_{0-360} von Prednisolon waren jedoch bei prämenopausalen Frauen tendenziell, wenn auch nicht signifikant, niedriger (s. Tab. 15).

4. Ist die vaginale Verabreichung von Prednison-Suppositorien ausreichend sicher? Welche unerwünschten Nebenwirkungen bringt die vaginale Gabe mit sich?

Nein, die vaginale Gabe ist wegen mangelnder Bioäquivalenz nicht ausreichend sicher. Besonders Symptome, welche auf ein Kortisol-Defizit schließen lassen wie Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Kollaps, sind zu Tage getreten. Zudem traten vaginaler Ausfluss sowie ein Harnwegsinfekt als auch eine Vaginalmykose als lokales UE auf.

5. Würden Patientinnen die vaginale Gabe der Injektion (s. c. oder i. m. Applikation) vorziehen?

Ja, nach Studienteilnahme würden fast Zweidrittel der Patientinnen die vaginale Verabreichung von Prednison zur NN-Krisen-Prävention der Injektion vorziehen.

4. DISKUSSION

Patienten mit chronischer NNI haben ein deutlich erhöhtes Risiko eine lebensbedrohliche NN-Krise zu entwickeln. Dieses Risiko ist auch nach Einführung standardisierter Schulungen zu Dosisanpassung und i. m. Eigeninjektion, dem Ausstellen eines Notfallausweises und dem Mitführen eines Notfallsets weiter von hoher Relevanz.^{69,72,84,85} Eine Verbesserung der Krisenprävention und des Notfallmanagements sind daher obligat.

In aktuellen Leitlinien wird die parenterale Gabe (s. c. oder i. m. Injektion) von Hydrokortison als erste Wahl zur Prävention von NN-Krisen beschrieben.^{69,70} Alternativ wird eine eigenständige Verabreichung eines rektalen Prednison-Suppositoriums, insofern keine Diarrhoe besteht, empfohlen.^{36,73} Da bei gastrointestinalen Infekten, der Hauptursache für NN-Krisen, nicht von einer adäquaten Resorption von rektal applizierten Prednison ausgegangen werden kann und die Injektion für viele Patienten trotz Schulung eine Hemmschwelle darstellt, stellt sich die Frage nach alternativen schmerzlosen Verabreichungsarten. Eine vaginale Verabreichung ist unkompliziert, damit rasch anwendbar und schmerzlos. In der vorab durchgeführten Befragung würden, auch nach ausführlicher Patientenschulung und Training der i. m. Eigeninjektion unter Supervision, 28 % der Patientinnen ein vaginales Suppositorium der Injektion vorziehen. Unter den Teilnehmerinnen betrug diese Präferenz nach Studienabschluss fast zwei Drittel.

Die Vapreda-Studie untersuchte das pharmakokinetische Profil des bereits für die rektale Anwendung zugelassenen Prednison-Suppositoriums Rectodelt®⁷² 100 mg nach rektaler und vaginaler Applikation in zwölf Patientinnen mit chronischer primärer NNI. Da nach vorliegendem Kenntnisstand zum Zeitpunkt der Planung der Studie keine Arbeiten zur Applikation von vaginalem Prednison veröffentlicht waren, handelt es sich bei Vapreda um eine explorative Studie mit *off-label-use* von Prednison-Suppositorien. Zudem ist auch die Evidenzlage hinsichtlich Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sowie *real life* Anwendung des rektalen Einsatzes von Prednison-Suppositorien bei Patienten mit NNI generell kaum vorhanden.

Nach rektaler Gabe von Prednison konnten bei allen Patientinnen relevante Wirkspiegel erreicht werden, so dass der im Rahmen der aktuellen Studie prädefinierte Cut-off-Wert für einen als sicher zu erachtenden Wirkspiegel nach durchschnittlich 85 Minuten von allen Patientinnen erreicht wurde. Die durchschnittliche maximale Serum-Prednisolon-Konzentration war nach vaginaler, im Vergleich zur rektalen Applikation, signifikant niedriger (C_{\max} vaginale versus rektale Applikation: $21,7 \pm 23,6 \frac{ng}{ml}$ versus $161,3 \pm 44,9 \frac{ng}{ml}$; $p < 0,001$) und durchschnittlich erst nach über fünf Stunden erreicht. In fünf der zwölf Patientinnen waren nach vaginaler Gabe keine messbaren Prednisolon-Spiegel über einen Zeitraum von sechs Stunden nachweisbar. Somit sind nach vaginaler Gabe von Prednison insgesamt keine ausreichenden Wirkspiegel beobachtet worden. Die Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-360}) nach vaginaler Gabe betrug ca. ein Zehntel der rektalen AUC_{0-360} . Das 90% KI für AUC_{0-360} und C_{\max} lag deutlich außerhalb der Bioäquivalenz-Grenze (80-125 %) (AUC_{0-360} : 0,1 – 4,8 % und C_{\max} : 2,8 – 13 %). Somit ist die vaginale Gabe im Vergleich zur rektalen Gabe nicht bioäquivalent und für den Einsatz zur Prävention von NN-Krisen in der untersuchten galenischen Formulierung nicht geeignet.

Die Daten für rektale Applikation sind vergleichbar mit verfügbaren Daten zur rektalen Applikation von Glukokortikoiden in der Fachinformation von Rectodelt®.^{64,72,91,93} In der Fachinformation (Stand 02/2017) wurde bei einer Bioverfügbarkeitsuntersuchung 1989 an 18 Probanden nach fünf Stunden die maximale Plasmakonzentration von $C_{\max} = 126 \frac{ng}{ml}$ erreicht.⁷² Bei unseren Messwerten ergab sich eine maximale Plasmakonzentration von $C_{\max} = 160 \pm 45 \frac{ng}{ml}$ nach vier Stunden und zehn Minuten ± 75 Minuten. In einer 1990 im Lancet veröffentlichten Studie (n=3) von Newrick und Kollegen wurden ein bis zwei Stunden nach rektaler Applikation von 100 mg Prednison maximale Konzentrationen erreicht.⁷³ Ein ausreichender Wirkspiegel persistierte hier für acht oder mehr Stunden.⁷³ Da bislang keine weiteren Daten zur Pharmakokinetik nach rektaler Prednisolon-Applikation existieren, sei hier nochmals erwähnt, dass mit VAPREDA erstmals systematisch Daten zur rektalen Gabe bei NNI-Patienten gewonnen werden konnten.

Nach Prednison-Suppositorien-Gabe war die mittlere Verweildauer, verglichen mit jener nach i. m. bzw. s. c. Injektionen von Hydrokortison, auch wegen der längeren biologischen Halbwertszeit von Prednison, deutlich verlängert (MRT vaginal versus rektal versus s. c. versus i. m.: $144,4 \pm 129$ min versus $211,7 \pm 20,6$ min versus $119,1 \pm 10,2$ min versus $112,1 \pm 10,5$ min).⁷⁰ Die längere biologische Halbwertszeit von Prednison bzw. Prednisolon verglichen mit Hydrokortison kann hierfür ursächlich sein ($t_{1/2}$ Prednison bzw. Prednisolon versus Hydrokortison: 2 – 3 h pharmakologisch; 12 – 36 h biologisch versus 1 – 2 h pharmakologisch).^{11,12,41,42} Zusammenfassend ist die MRT nach Prednison-Gabe und damit auch die Wirkung von Prednisolon verlängert, auch wenn die Resorptionsgeschwindigkeit langsamer ist.

Als Maß der biologischen Wirksamkeit im Organismus wurden die ACTH-Spiegel bestimmt. Es zeigte sich sowohl nach vaginaler als auch nach rektaler Applikation von Prednison ein Abfall des anfänglichen ACTH-Spiegels ($C_{Baseline}$) im untersuchten Zeitraum. Die ACTH-Reduktion war im Untersuchungszeitraum von sechs Stunden nach vaginaler Gabe signifikant schwächer ausgeprägt und verzögert ($C_{Baseline-min}$ vaginal versus rektal: 47 ± 21 % versus 95 ± 5 %; $p=0,003$; t_{50} vaginal versus rektal: binnen 360 min nicht erreicht versus 149 ± 47 min). Da in wenigen Patienten mit NNI eine adrenale Restaktivität beschrieben worden ist, muss eine Reduktion von ACTH hierdurch bedacht werden.⁷⁰ Der Untersuchungsbeginn war zwischen acht und elf Uhr gewählt, um eine Reduktion des maximalen ACTH-Spiegels zu untersuchen. Ein engeres Startintervall war aufgrund der längeren Anreise mancher Teilnehmerinnen nicht möglich. Da der ACTH-Spiegel uhrzeitabhängigen Schwankungen unterliegt, kann dies mitursächlich für abweichende ACTH-Ausgangs-Konzentrationen sein. Ebenso kann eine Stressreaktion zu abweichenden ACTH-Werten führen, wobei dies im Studiendesign und -ablauf (z.B. durch das einmalige Legen einer Venenverweilkanüle statt mehrmaliger Blutentnahmen) berücksichtigt wurde.

Lokal beschränkte UEs waren, ebenso wie systemische UEs, an bzw. nach vaginalen Untersuchungstagen häufiger zu verzeichnen als an bzw. nach rektalen Untersuchungstagen. Alle systemischen Beschwerden nach vaginaler Prednison-Gabe sind am ehesten auf die unzureichende Resorption und das

entstandene Glukokortikoid-Defizit zurückzuführen. Eine ausreichende Dosis-Erhöhung bzw. i. v. Gabe ist an bzw. nach den Untersuchungstagen sichergestellt worden. Eine Vermeidung der lokalen unerwünschten Arzneimittelnebenwirkung z.B. Harnwegsinfekte oder Vaginalmykosen durch lokale Immunsuppression ist in der verwendeten galenischen Formulierung nicht möglich. Ob ein Zusammenhang des Harnwegsinfektes bzw. der Vaginalmykose einer Patientin mit der Prednison-Applikation besteht, kann letztlich nicht komplett ausgeschlossen werden.

Eine mögliche Erklärung für die unzureichende Resorptionsfähigkeit der vaginalen Schleimhaut ist die Zusammensetzung des Suppositoriums mit einem hohen Anteil von Hartfett und die Tatsache, dass das Suppositorium für den rektalen Gebrauch entwickelt wurde. Möglicherweise haben Unterschiede in der Schleimhautzusammensetzung von Vagina (mehrschichtig unverhorntes Plattenepithel) und Rektum (Zylinderepithel) zu einer ungenügenden Aufnahme geführt. Ebenso könnte auch eine verminderte vaginale Durchblutung das langsamere Ansteigen der Prednisolon-Spiegel bedingt haben. Das Fehlen eines speziellen Verschlussmuskels der Vagina, verglichen mit den rektalen Sphinktermuskeln, erleichterte möglicherweise einen unbemerkten Ausfluss. Bei vier Patientinnen kam es nach der Applikation zu vaginalem Ausfluss. Allerdings hatte nur eine dieser vier Patientinnen keinen Prednisolon-Anstieg im Serum (Pat. 11), während es bei den anderen drei Patientinnen zu einem leichten bis moderaten Anstieg kam. Von vier der fünf Patientinnen ohne Prednisolon-Nachweis wurde nicht über einen Ausfluss berichtet. Folglich ist vaginaler Ausfluss nicht unikausal für eine unzureichende Absorption verantwortlich. Allerdings lässt sich nicht generell sagen, dass eine Absorption über vaginales Epithel nicht möglich ist, da in mehreren Studien Medikamente wie Dehydroepiandrosteronsulfat, Miconazol und Progesteron untersucht wurden und diese im klinischen Alltag auch angewendet werden.^{87,88} Ebenso zeigten sich nach vaginaler Applikation von Misoprostol systemisch messbare Wirkspiegel.^{89,90}

In postmenopausalen Patientinnen zeigte sich eine größere, wenn auch nicht statistisch signifikante, maximale Serumkonzentration (c_{max}) und Fläche unter der

Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-360}) von Prednisolon. Die Zeit bis zur maximalen Prednisolon-Konzentration (t_{max}) war vergleichbar.

Die Hälfte gab im Fragebogen vaginale Trockenheit an. Im Vergleich dieser zwei Kohorten zeigten sich tendenziell höhere Prednisolon-Serumspiegel und eine größere Bioverfügbarkeit (AUC_{0-360}) bei Patientinnen mit vaginaler Trockenheit, wenn auch der Zeitpunkt bis zum maximalen Wirkspiegel (t_{max}) verzögert war.

In einer Subanalyse wurden die ACTH-Spiegel nach rektaler bzw. vaginaler Applikation von 100 mg Prednison mit Daten aus einer vorherigen Studie nach s. c. bzw. i. m. Injektion von 100 mg Hydrokortison⁷⁰ verglichen. Der Untersuchungszeitraum wurde in der Physca-Studie⁷⁰ auf 240 Minuten festgelegt; also zwei Stunden kürzer als in der Vapreda-Studie. Nach rektaler Gabe konnte auch im gekürzten Untersuchungszeitraum eine relevante ACTH-Reduktion aufgezeigt werden, wenn auch der minimale ACTH-Spiegel, verglichen zu den Injektionen, signifikant niedriger ausfiel (C_{min} rektal versus s. c. versus i. m.: $79 \pm 62 \frac{ng}{l}$ versus $17 \pm 9 \frac{ng}{l}$ versus $14 \pm 9 \frac{ng}{l}$, $p=0,012$).

Durchschnittlich konnten Injektionen im selben Zeitraum den ACTH-Spiegel um über 10 % mehr senken als rektale Suppositorien ($C_{Baseline-min}$ rektal versus s. c. versus i. m.: $86 \pm 13 \%$ versus $98 \pm 1 \%$ versus $98 \pm 1 \%$; $p=0,023$). Ebenso halbierten Hydrokortison-Injektionen den ACTH-Spiegel signifikant schneller als rektale Prednison-Suppositorien (t_{50} rektal versus s. c. versus i. m.: 149 ± 47 min versus 60 ± 16 min versus 58 ± 16 min; $p<0,001$).

Auf diesem Vergleich basierend, lässt sich die Aussage treffen, dass die parenterale Gabe von Hydrokortison in Situationen, in denen ein schneller glukokortikoider Wirkeintritt erforderlich ist, dem Gebrauch von Prednison-Suppositorien überlegen ist und Injektionen weiterhin klar die erste Wahl des Applikationsmodus sein sollten. Weder höhere glukokortikoide Potenz noch die längere Halbwertszeit von 100 mg Prednison kompensieren die langsamere Pharmakokinetik nach rektaler Gabe. Im Hinblick darauf sollte weiterhin der Fokus auf die intensive und wiederholte Schulung im Umgang mit Notfallsituationen inklusive Training der s. c. oder i. m. Eigeninjektion gelegt werden.

Da Prednison über die hepatische 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 zunächst in Prednisolon umgewandelt wird^{95,96}, wäre es denkbar, dass die Verwendung von Prednisolon- oder Hydrokortison-Suppositorien schnellere glukokortikoide Effekte und eine Verminderung des ACTH-Spiegels ähnlich jener nach parenteralem Hydrokortison zur Folge hätte.^{73,95-98} In zwei Studien wurde Prednisolon rektal verabreicht und es zeigte sich eine Bioverfügbarkeit von 48 bzw. 44%.^{97,98} Nach Applikation einer 100 mg Prednisolon Weichgelatine kapsel zeigte sich im Vergleich zu einer i. v. Gabe von 25 mg Prednisolon lediglich eine Verzögerung der Anflutungszeit von durchschnittlich 17 Minuten.⁹⁷

In unserer Studie wurde die Standarddosis von 100 mg Prednison untersucht. Ob eine höhere Dosis an Prednison, z.B. durch das Einführen von zwei Suppositorien, eine bessere Wirksamkeit hätte, muss in zukünftigen Studien untersucht werden.

Ein weiterer potenzieller Nachteil der Verabreichung von Prednison, ist die verminderte Aktivierung des Mineralkortikoid-Rezeptors, welche im Zusammenhang mit NN-Krisen-assoziiierter Hypotension als sehr wichtig angesehen wird.^{19,36,99} Hydrokortison hat eine höhere mineralokortikoide Potenz, so dass es gegenüber Prednison zu bevorzugen ist.³⁶

In weiteren Studien könnten andere parenterale Applikationswege, wie z.B. Nasenspray oder inhalative Sprays, im Einsatz bei NNI evaluiert werden.¹⁰⁰ Eine andere galenische Formulierung bei vaginaler Applikation wäre ebenso interessant zu untersuchen. Tabletten, die für den vaginalen Gebrauch bestimmt sind, werden teilweise mukoadhäsive Polymere zugesetzt, die die Verweildauer in der Vagina erhöhen (z.B. bei Prostaglandinen).⁸¹

Die Überlegenheit parenteraler Glukokortikoide hält aber nur stand, wenn diese auch schnell und zuverlässig bei großer Patientenakzeptanz verwendet werden. Da bislang immer noch kein einfach zu applizierender, benutzerfreundlicher Glukokortikoid-Pen oder Einmalspritzen existieren, gestaltet sich die Akzeptanz und die Umsetzung bei den Patienten weiterhin schwierig. Ein großer Anteil unserer Patienten präferierte in einer Umfrage zur bevorzugten Selbstmedikation im Notfall Suppositorien gegenüber Spritzen (s. c. bzw. i. m.), wenn gleichwertige

Sicherheit garantiert wäre. Jedoch wurde bislang nicht untersucht, ob die Anwendung von Suppositorien im Alltag wirklich früher erfolgen würde. Nichtsdestoweniger sagten 73 % der Studienteilnehmerinnen aus, dass Suppositorien als Alternative zur Eigeninjektion ihre Lebensqualität steigern würden und zwei Drittel der Patientinnen würden nach Studienende die vaginale Applikation der Injektion vorziehen. Relativierend ist zu beachten, dass die Befragung im Rahmen der Studie an einer präselektionierten und zudem durch die Studie beeinflussten Kohorte erfolgt ist. Es besteht eine Diskrepanz zwischen der Vorab-Umfrage (welche direkt nach der i.m.-Schulung erfolgt ist und nur zur groben Einschätzung bzgl. Akzeptanz und Plausibilität gedient hat) und der Befragung unmittelbar nach Studienende. Dies erklärt sich, neben der geringen Anzahl der Befragten, durch den Bias der Vorab-Befragung unmittelbar nach einer i.m.-Schulung, wo nicht unerwartet die Injektion positiv im Bewusstsein verankert sein sollte.

Prednison bzw. Prednisolon (aktiver Metabolit) sind synthetisch hergestellte Glukokortikide und ihre Konzentration ist unabhängig von einer eventuell bestehenden Restaktivität der NNR.⁷⁰ Aufgrund der hepatischen Metabolisierung zu Prednisolon wurde bei Gabe von Prednison-Suppositorien, verglichen mit Hydrokortison-Injektionen, ein späterer Wirkeintritt erwartet. Es wurden im Vorhinein Ausschlusskriterien definiert, die zu einer veränderten Pharmakokinetik führen könnten (z.B. Leberzirrhose, Niereninsuffizienz, Hypothyreose, etc.). Der Untersuchungszeitraum wurde unter Berücksichtigung der bereits verwendeten Intervalle der s. c. / i. m. Studie^{69,70} gewählt und bei erwarteter längerer Anflutung von Prednison um zwei Stunden, auf insgesamt 360 Minuten, verlängert. Die Intervalle wurden für die komplette Studiendurchführung unverändert beibehalten.

Um in der Studie eine größtmögliche Kontinuität und Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, waren stets die gleichen Bedingungen gegeben (gleiche Kit-Nummer, gleiche medizinisch-technische Angestellte mit großer Erfahrung in der Hormonbestimmung, gleiches Labor, kurze Transportwege, einmaliger Versand aller asservierten Proben in ein externes, spezialisiertes Labor).

Eine gewisse Messunsicherheit in den ACTH-Bestimmungen oberhalb der Messgrenze ($1250 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$) ergab sich durch die Limitationen der ACTH-Bestimmungsmethode und den schnellen Zerfall des Hormons. In den Verdünnungen lagen die Werte deutlich unter den Vorwerten, so dass die Auswertungen mit dem Wert der oberen Messgrenze durchgeführt werden mussten. Die einzelnen Proben, die nicht bestimmt werden konnten, waren von der Menge in einem noch akzeptablen Rahmen. Da die Prednisolon-Proben an ein externes Labor geschickt wurden, bestand auch hier eine mögliche Messungenauigkeit durch Zwischenlagerung und Transport. In der Berechnung der ACTH-Supprimierung wurde der Abfall der Konzentration zwischen den verfügbaren Messpunkten interpoliert ($t_{50\text{graph}}$).

Eine Verblindung der Teilnehmerinnen, der Studienärzte und der Studentin war nicht möglich, da die selbstständige Applikation durchgeführt bzw. überprüft werden musste. Zudem sollte das subjektive Befinden der Patientinnen im abschließenden Fragebogen erörtert werden. Bei der Gestaltung des Fragebogens sowie des Studententagebuchs wurde sich an vorherigen Studien und orientiert. Bei Vapreda handelte es sich um eine randomisierte, monozentrische, *cross-over* Studie. Es stellte sich im Vergleich vorteilhaft heraus, dass die Hälfte der Patientinnen an beiden Studien teilnahm.^{69,70}

Bezüglich der Fallzahl wurde sich an die EMA Guidelines für Bioäquivalenzstudien gehalten. Eine Studie an einem größeren, repräsentativeren Kollektiv ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, des zu untersuchenden Applikationsweges und diversen Ausschlusskriterien nur mit einem deutlichen Mehraufwand an Mitteln durchführbar. Die Menge an Ausschlusskriterien (z.B. Einnahme von Kontrazeptiva bei prämenopausalen Pat.) machte zum einen eine Untersuchung an einem repräsentativeren Kollektiv unmöglich, zum anderen ist der Einsatz von vaginalen Prednison-Suppositorien im Vorhinein auf Frauen ohne gewisse Ausschlusskriterien beschränkt. Die kleine Teilnehmeranzahl aus nur weiblichen Personen bedingt, dass Ergebnisse in einer größeren und heterogeneren Gruppe abweichen könnten und repräsentativer wären. Eine multizentrische Studie mit mehr Teilnehmern könnte aussagekräftigere Ergebnisse liefern.

Weiterhin ist die Wirkung unter Einfluss der Regelblutung nicht untersucht worden.

Abschließend kann festgehalten werden, dass anhand der Ergebnisse die vaginale Verabreichung von Prednison zur Prävention oder Therapie von NN-Krisen in Notfallsituationen nicht geeignet ist. Als klares Ziel der Untersuchung gilt die Verhinderung einer NN-Krise. In einem Schockzustand mit Kreislaufzentralisierung ist ohne Zweifel die schnellstmögliche i. v. Gabe von Hydrokortison sicherzustellen. Nach vaginaler Gabe traten deutlich mehr UEs auf, wobei lediglich lokale Beschwerden (n=7) direkt auf die Verabreichung des Prüfpräparates zurückzuführen sind, andere Beschwerden führen wir auf die unzureichende Resorption und das entstandene Glukokortikoid-Defizit zurück.

5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Patienten mit NNI haben ein erhöhtes Risiko potenziell lebensbedrohliche NN-Krisen zu erleiden. Zur Verbesserung der Präventionsmaßnahmen untersuchte unsere Studie das pharmakokinetische Profil kommerziell verfügbarer Prednison-Suppositorien nach vaginaler und rektaler Applikation in weiblichen Patienten mit primärer NNI. Zwischen der rektalen und vaginalen Gabe von 100 mg Prednison ließ sich keine Bioäquivalenz nachweisen. Die AUC_{0-360} und die maximalen Prednisolon-Spiegel im Serum waren nach vaginaler Gabe signifikant niedriger. In fünf Patientinnen war kein Wirkstoffspiegel innerhalb von sechs Stunden nachweisbar. Darüber hinaus war der Abfall der ACTH-Spiegel, als indirekter Wirknachweis, nach vaginaler Gabe signifikant geringer. UEs traten nach vaginaler Gabe gehäuft auf und waren vor allem auf verminderte Resorption und damit einhergehendem Mangel an Glukokortikoiden zurückzuführen. Aufgrund der in dieser Studie erhobenen Daten wird eine vaginale Gabe von Rectodelt® zur Prävention und Therapie von NN-Krisen nicht empfohlen. Erklärungsansätze für diese verminderte Resorption nach vaginaler Gabe könnten das Fehlen eines vaginalen Verschlussmuskels, aber auch die galenische Formulierung mit einem hohen Hartfettanteil des Suppositoriums sein. Da nach vaginaler Verabreichung von diversen Medikamenten, z.B. Misoprostol, relevante Arzneimittelspiegel erzielt worden sind, ist eine Resorption über vaginales Epithel nicht generell ausgeschlossen.^{89,90}

Nach rektaler Gabe von Prednison konnten relevante Wirkspiegel erzielt werden. In einer Subanalyse wurden die ACTH-Spiegel nach Gabe von 100 mg Prednison-Suppositorien mit jenen nach Injektion von 100 mg Hydrokortison verglichen.⁶⁹ Der minimale ACTH-Spiegel war nach rektaler Applikation jedoch deutlich höher als nach s. c. oder i. m. Injektion von Hydrokortison. Diese Ergebnisse korrelieren auch mit den gemessenen Prednisolon-Spiegeln nach rektaler Gabe. Die höhere glukokortikoide Potenz von Prednison wiegt nicht die langsamere Kinetik nach rektaler Applikation auf. Ferner besitzt Prednison eine niedrigere mineralkortikoide Potenz als Hydrokortison, was einen weiteren Nachteil darstellen könnte, da die Aktivierung des Mineralkortikoid-Rezeptors im Falle einer NN-Krisen-assoziierten Hypotension als wichtig erachtet wird.^{19,99}

Anhand der erhobenen Daten scheint die Injektion (i. m. oder s. c.) von Hydrokortison zur Prävention von NN-Krisen der rektalen Verabreichung von Prednison-Suppositorien deutlich überlegen. Prednison wird zunächst durch die 11 β -Hydroxysterid-Dehydrogenase Typ 1 in Prednisolon umgewandelt. Es wird vermutet, dass glukokortikoide Effekte nach Verabreichung eines Prednisolon-Suppositoriums schneller eintreten bzw. ACTH-Spiegel schneller supprimiert werden. Dies muss in weiteren Studien näher erörtert werden. Ebenso ist denkbar, dass eine höhere Prednison-Dosis bei Suppositorien-Gebrauch eine schnellere Pharmakokinetik besitzt.

Obwohl im Untersuchungszeitraum ausreichende Prednisolon-Konzentrationen nach rektaler Gabe beobachtet wurden, kann die rektale Applikation nicht als äquivalent zur parenteralen Gabe von Glukokortikoiden angesehen werden. Auf dieser Datengrundlage sollte die Injektion von Glukokortikoiden als Mittel der ersten Wahl zur Prävention oder Therapie von NN-Krisen empfohlen werden, bis adäquate medizinische Therapie gewährleistet ist. Die Überlegenheit von parenteralen Glukokortikoiden hält jedoch nur stand, wenn eine gleiche Akzeptanz der Patienten garantiert ist und die Behandlung im gleichen Zeitintervall erfolgt. Die Mehrzahl der untersuchten Patientinnen fürchtet weiterhin eine eigenständige Injektion, welche die Verabreichung verzögern kann und eine potenzielle Gefährdung darstellt. Eine patientenfreundliche *ready-to-use* Hydrokortison-Injektionsspritze ist weiterhin nicht verfügbar.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vaginale Verabreichung von Prednison-Suppositorien, in der untersuchten galenischen Formulierung, zwar deutlich einfacher und ohne spezielle Schulung machbar ist, aber zur Prävention oder Behandlung von NN-Krisen nicht ausreicht. Generell sollte die parenterale Injektion von Hydrokortison als erste Wahl zur Prävention von NN-Krisen empfohlen werden, wobei neben regelmäßiger Schulung der Fokus zukünftig auf eine Vereinfachung der Injektion gelegt werden sollte.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Schünke, Michael; Schulte, Erik; Schumacher U. *Innere Organe*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015. doi:10.1055/b-004-129727
2. Benninghoff, Alfred; Drenckhahn D. *Anatomie Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie Band 2* 16. Auflage.; 2004.
3. Kaiser H. Cortisontherapie heute. *Wien Klin Wochenschr*. 2003;115(1-2):6-21. doi:10.1007/BF03040266
4. Eustachius B. *Opuscula anatomica*. Venedig. 1563.
5. Aumüller, G; Aust, G; Engele J. *Anatomie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014. doi:10.1055/b-002-99154
6. Biedl A. *Innere Sekretion. Ihre Physiologischen Grundlagen Und Ihre Bedeutung Für Die Pathologie.*; 1910.
7. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. *Innere Organe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2022. doi:10.1055/b000000614
8. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, et al. *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. doi:10.1055/b-004-132217
9. Heinrich PC, Müller M, Graeve L. *Biochemie Und Pathobiochemie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. doi:10.1007/978-3-540-32681-6
10. Arastéh, Keikawus; Baenkler H-W. *Innere Medizin (2013)*. 3rd ed.; 2013. doi:http://dx.doi.org/10.1055/b-002-5209
11. Wood AJJ, Lamberts SWJ, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid Therapy in Severe Illness. *N Engl J Med*. 1997;337(18):1285-1292. doi:10.1056/NEJM199710303371807
12. Henzen C. Therapie mit Glukokortikoiden : Risiken und Nebenwirkungen. *Schweizer Med Forum*. 2003;19(19):442-446.
13. Sapolsky RM. RLM. MA. How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory, and Preparative Actions. *Endocr Rev*. 2000;21(1):55-89. doi:10.1210/er.21.1.55
14. McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress

- mediators. *Eur J Pharmacol*. 2008;583(2-3):174-185.
doi:10.1016/j.ejphar.2007.11.071
15. Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. *Samuel Highley*. 1855.
 16. Betterle C. Autoimmune Addison ' s Disease. 2011;20:161-172.
doi:10.1159/000321239
 17. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003;361(9372):1881-1893. doi:10.1016/S0140-6736(03)13492-7
 18. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Autoantibodies, Autoantigens, and Their Applicability in Diagnosis and Disease Prediction. *Endocr Rev*. 2002;23(3):327-364. doi:10.1210/edrv.23.3.0466
 19. Allolio B. EXTENSIVE EXPERTISE IN ENDOCRINOLOGY: Adrenal crisis. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(3):R115-R124. doi:10.1530/EJE-14-0824
 20. Sherlock M, Gittoes NJ, Arlt W. Adrenal crisis causing critical illness related reversible myocardial dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(4):667-669. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.03061.x
 21. Conwell LS, Gray LM, Delbridge RG, Thomsett MJ, Batch JA. Reversible Cardiomyopathy in Paediatric Addison's Disease - A Cautionary Tale. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16(8):1191.
doi:10.1515/JPEM.2003.16.8.1191
 22. Stuart Mason A, Meade TW, Lee JAH, Morris JN. EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL PICTURE OF ADDISON'S DISEASE. *Lancet*. 1968;292(7571):744-747. doi:10.1016/S0140-6736(68)90948-3
 23. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J*. 1997;73(859):286-288.
doi:10.1136/pgmj.73.859.286
 24. Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the Prevalence of Addison's Disease Underestimated? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(5):1762-1762. doi:10.1210/jcem.84.5.5677-7
 25. Lovas K, Husebye ES. High prevalence and increasing incidence of

- Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(6):787-791. doi:10.1046/j.1365-2265.2002.t01-1-01552.x
26. Erichsen MM, Løvås K, Skinningsrud B, et al. Clinical, Immunological, and Genetic Features of Autoimmune Primary Adrenal Insufficiency: Observations from a Norwegian Registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4882-4890. doi:10.1210/jc.2009-1368
 27. Meyer G, Neumann K, Badenhoop K, Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008-2012. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(3):367-373. doi:10.1530/EJE-13-0756
 28. Björnsdóttir S, Sundström A, Ludvigsson JF, Blomqvist P, Kämpe O, Bensing S. Drug Prescription Patterns in Patients With Addison's Disease: A Swedish Population-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):2009-2018. doi:10.1210/jc.2012-3561
 29. Olafsson AS, Sigurjonsdóttir HA. Increasing Prevalence of Addison Disease: Results From a Nationwide Study. *Endocr Pract*. 2016;22(1):30-35. doi:10.4158/EP15754.OR
 30. Myhre AG. Autoimmune Adrenocortical Failure in Norway Autoantibodies and Human Leukocyte Antigen Class II Associations Related to Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):618-623. doi:10.1210/jc.87.2.618
 31. Nerup J. Addison's Disease - Clinical Studies. a Report of 108 Cases. *Eur J Endocrinol*. 1974;76(1):127-141. doi:10.1530/acta.0.0760127
 32. Erichsen MM, Lovas K, Fougner KJ, et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol*. 2008;160(2):233-237. doi:10.1530/EJE-08-0550
 33. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med*. 2014;275(2):104-115. doi:10.1111/joim.12162
 34. Arastéh, Keikawus; Baenkler, Hanns-Wolf; Bieber C. Innere Medizin. In: ; 2013:815-819. doi:10.1055/b-002-5209
 35. Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and

- measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(1):259-264. doi:10.1210/jcem.75.1.1320051
36. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364-389. doi:10.1210/jc.2015-1710
 37. Dalin F, Nordling Eriksson G, Dahlqvist P, et al. Clinical and immunological characteristics of Autoimmune Addison's disease: a nationwide Swedish multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* November 2016;jc.2016-2522. doi:10.1210/jc.2016-2522
 38. Xu J, Winkler J, Sabarinath SN, Derendorf H. Assessment of the Impact of Dosing Time on the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Prednisolone. *AAPS J.* 2008;10(2):331-341. doi:10.1208/s12248-008-9038-3
 39. Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S, Meyer G, Schöfl C, Stalla GK. Nebennierenrindeninsuffizienz - Lebensbedrohliche Erkrankung mit vielfältigen Ursachen. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(51-52):882-888. doi:10.3238/arztebl.2013.0
 40. Axelrod L. Corticosteroid therapy. In: *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, 3rd Edition.* ; 2001:751-762.
 41. Caldato MCF, Fernandes VT, Kater CE. One-year clinical evaluation of single morning dose prednisolone therapy for 21-hydroxylase deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(5):705-712. doi:/S0004-27302004000500017
 42. Lichtenauer U. Nebennieren-Krise: Richtig erkennen - Richtig behandeln. http://www.hypophysemueenchen.de/pdf/140925_Lichtenauer_Selbsthilfegruppe_Addison.pdf.
 43. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A, Johannsson G. Premature Mortality in Patients with Addison's Disease: A Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4849-4853. doi:10.1210/jc.2006-0076
 44. White K, Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(1):115-120.

- doi:10.1530/EJE-09-0559
45. Hahner S, Spinnler C, Beuschlein F, et al. Adrenal crisis and general morbidity in chronic adrenal insufficiency prospectively assessed in 472 patients 13th European Congress of Endocrinology. 2011;3947. <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0026/ea0026oc1.5.htm>.
 46. von Papen, C.; Benker, G., Hackenberg, K.; Reinwein D. Pharmakokinetik von Prednisolon bei Nebenniereninsuffizienz. *Klin Wochenschr.* 1982;60:641-681-686.
 47. Chortis V, Taylor AE, Schneider P, et al. Mitotane Therapy in Adrenocortical Cancer Induces CYP3A4 and Inhibits 5 α -Reductase, Explaining the Need for Personalized Glucocorticoid and Androgen Replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):161-171. doi:10.1210/jc.2012-2851
 48. Lüllmann H. 29 Endokrin wirksame Pharmaka. In: Lüllmann H, Mohr K, Hein L, eds. *Taschenatlas Pharmakologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015. doi:10.1055/b-0034-101058
 49. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, et al. Dehydroepiandrosterone Replacement in Women with Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med.* 1999;341(14):1013-1020. doi:10.1056/NEJM199909303411401
 50. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, et al. Improvement in Mood and Fatigue after Dehydroepiandrosterone Replacement in Addison ' s Disease in a Randomized , Double Blind Trial. 2000;85(12):4650-4656. doi:10.1210/jcem.85.12.7022
 51. Løvås K, Loge JH, Husebye ES. Subjective health status in Norwegian patients with Addison ' s disease *. 2002;581-588. doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01466.x
 52. Stewart PM, Biller BM, Marelli C, Gunnarsson C, Ryan MP, Johannsson G. Exploring Inpatient Hospitalizations and Morbidity in Patients With Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4843-4850. doi:10.1210/jc.2016-2221
 53. Hahner S. Acute adrenal crisis and mortality in adrenal insufficiency : Still a concern in 2018 ! 2018. doi:10.1016/j.ando.2018.04.015

54. Kampmeyer D, Lehnert H, Moenig H, Haas CS, 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:e13-e15.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.04.006>
55. Johannsson G, Diabetes TL, Khoo B, et al. Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial Author. 2018;6(3):158-159. doi:10.1016/S2213-8587(17)30398-4
56. Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, et al. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(5):697-704. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03340.x
57. Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, et al. Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(1):2-11. doi:10.1111/cen.12603
58. Allolio B. *Praktische Endokrinologie.* 2. Auflage. Elsevier; 2010.
59. Hahner S, Hemmelmann N, Quinkler M, Beuschlein F, Spinnler C, Allolio B. Timelines in the management of adrenal crisis - targets, limits and reality. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(4):497-502. doi:10.1111/cen.12609
60. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, et al. High Incidence of Adrenal Crisis in Educated Patients With Chronic Adrenal Insufficiency: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):407-416.
doi:10.1210/jc.2014-3191
61. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(3):597-602. doi:10.1530/EJE-09-0884
62. Reisch N, Willige M, Kohn D, et al. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(1):35-42. doi:10.1530/EJE-12-0161
63. Smans LCCJ, Van der Valk ES, Hermus ARMM, Zelissen PMJ. Incidence

- of adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(1):17-22. doi:10.1111/cen.12865
64. Burger-Stritt S, Kardonski P, Pulzer A, Meyer G, Quinkler M, Hahner S. Management of adrenal emergencies in educated patients with adrenal insufficiency-A prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(1):22-29. doi:10.1111/cen.13608
 65. Elasha HMS, Anjum F, Almalki MH. A young man with a dizzy spell and acute abdominal pain. *Clin Med (Northfield Il)*. 2013;13(5):520-521. doi:10.7861/clinmedicine.13-5-520
 66. Mulder AH1, Nauta S, Pieters GF HA. Addisonian crisis in patients with known adrenal insufficiency: the importance of early intervention. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2008:1497–1500.
 67. Allolio B, Lang K, Hahner S. Addisonian crisis in a young man with atypical anorexia nervosa. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;7:115. doi:10.1038/nrendo.2010.211
 68. Alexander NJ, Baker E, Kaptein M, Karck U, Miller L, Zampaglione E. Why consider vaginal drug administration? *Fertil Steril*. 2004;82(1):1-12. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.01.025
 69. Hahner S, Burger-Stritt S, Allolio B. Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(2):147-154. doi:10.1530/EJE-12-1057
 70. Burger-stritt S. Pharmakokinetik der subkutanen Hydrocortisonapplikation im Vergleich zur intramuskulären Gabe bei Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz. *Univ Würzburg, Diss*. 2014.
 71. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H, eds. *Pharmakologie Und Toxikologie*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. doi:10.1055/b-003-129299
 72. Trommsdorff GmbH & Co. KG. Rectodelt ® 100 Fachinformation. https://www.trommsdorff.de/fileadmin/trommsdorff/redaktion/Fachbereich/Rectodelt/GI_Rectodelt.pdf.
 73. Newrick PG, Braatvedt G, Hancock J, Metrics P. Self-management of adrenal insufficiency by rectal hydrocortisone. *Lancet (London, England)*.

- 1990;(January 1990). doi:10.1016/0140-6736(90)90289-H
74. De Vroede M, Beukering R, Spit M, Jansen M. Rectal hydrocortisone during stress in patients with adrenal insufficiency. *Arch Dis Child*. 1998;78(6):544-547. doi:10.1136/adc.78.6.544
 75. Matts SGF, Wharton BA, Kelleher J, Walters G. Adrenal Cortical and Pituitary Function after Intrarectal Steroid Therapy. *BMJ*. 1963;2(5348):24-26. doi:10.1136/bmj.2.5348.24
 76. Benninghoff, Alfred; Drenckhahn D. *Anatomie Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie Band 1 17. Auflage.*; 2008. ISBN 9783437423420
 77. Richardson JL, Illum L. (D) Routes of delivery: Case studies. *Adv Drug Deliv Rev*. 1992;8(2-3):341-366. doi:10.1016/0169-409X(92)90008-E
 78. Funt MI, Thompson JD, Birch H. Normal vaginal axis. *South Med J*. 1978;71(12):1534-1535, 1552.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/725633>.
 79. Sjöberg I, Cajander S, Rylander E. Morphometric characteristics of the vaginal epithelium during the menstrual cycle. *Gynecol Obstet Invest*. 1988;26(2):136-144. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2851505>.
 80. Samsioe B. Urogenital aging—A hidden problem. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(5):S245-S249. doi:10.1016/S0002-9378(98)70555-1
 81. Sahoo CK, Kumar Nayak P, Sarangi DK, Sahoo TK. American Journal of Advanced Drug Delivery Intra Vaginal Drug Delivery System: An Overview Sahoo et al ISSN-2321-547X. 2013. www.ajadd.co.uk.
 82. Braatvedt, Newrick C. Patients ' self administration of hydrocortisone. 1990;301(December):1990, doi: 10.1136/bmj.301.6764.1312
 83. Harsch IA, Schuller A, Hahn EG, Hensen J. Cortisone replacement therapy in endocrine disorders - quality of self-care. *J Eval Clin Pract*. 2010;16(3):492-498. doi:10.1111/j.1365-2753.2009.01149.x
 84. Burger-Stritt S, Hahner S. Nebenniereninsuffizienz. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 2016;141(24):1740-1742. doi:10.1055/s-0042-118276
 85. Eff A, Burger-Stritt S QM et al. *Evaluation of a German-Wide Education*

Programme For Patients With Adrenal Insufficiency - First Interim Analysis.; 2016.

86. Shepherd LM, Tahrani AA, Inman C, Arlt W, Carrick-Sen DM. Exploration of knowledge and understanding in patients with primary adrenal insufficiency: a mixed methods study. *BMC Endocr Disord.* 2017;17(1):47. doi:10.1186/s12902-017-0196-0
87. Benziger DP, Edelson J. Absorption from the Vagina. *Drug Metab Rev.* 1983;14(2):137-168. doi:10.3109/03602538308991387
88. Choudhury A, Das S, Kar M. A review on novelty and potentiality of vaginal drug delivery. *Int J PharmTech Res.* 2011;3(2):1033-1044. ISSN : 0974-4304
89. Khan R-U, El-Refaey H, Sharma S, Sooranna D, Stafford M. Oral, Rectal, and Vaginal Pharmacokinetics of Misoprostol. *Obstet Gynecol.* 2004;103(5, Part 1):866-870. doi:10.1097/01.AOG.0000124783.38974.53
90. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynecol Obstet.* 2007;99:S160-S167. doi:10.1016/j.ijgo.2007.09.004
91. Burger-Stritt S, Bachmann L, Kurlbaum M, 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):425-434. doi:10.1530/EC-19-0024
92. Anderson M. Treatment of vulvovaginal lichen planus with vaginal hydrocortisone suppositories. *Obstet Gynecol.* 2002;100(2):359-362. doi:10.1016/S0029-7844(02)02117-8
93. Hudalla CJ, Chadwick S, Liddicoat F, Peck A, Fountain KJ. Method Development for the Analysis of Endogenous Steroids Using Convergence Chromatography with Mass Spectrometric Detection. 2013:1-10.
94. Beubler E, Dittrich P. About the Therapy of Laryngotracheitis (Croup): Significance of Rectal Dosage Forms. *Pharmacology.* 2015;95(5-6):300-302. doi:10.1159/000430890
95. Diederich S, Eigendorff E, Burkhardt P, et al. 11 β -Hydroxysteroid

- Dehydrogenase Types 1 and 2: An Important Pharmacokinetic Determinant for the Activity of Synthetic Mineralo- and Glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5695-5701. doi:10.1210/jc.2002-020970
96. Jenkins JS, Sampson PA. Conversion of cortisone to cortisol and prednisone to prednisolone. *BMJ.* 1967;2(5546):205-207. doi:10.1136/bmj.2.5546.205
97. Mehlhaus-Barlet, Noreen; Kummer, M.; Kunz K. Absolute Bioverfügbarkeit von Prednisolon nach Applikation einer Rektalkapsel. *Therapiewoche.* 1988;38:209-211. doi=10.1159/000430890.
98. Lee D, Taylor GM, Walker G. Plasma prednisolone levels and adrenocortical responsiveness after administration of prednisolone- 21-phosphate as a retention enema. 1979;(June). doi:10.1136/gut.20.5.349
99. Quinkler M, Oelkers W, Remde H, Allolio B. Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(1):17-24. doi:10.1016/j.beem.2014.08.008
100. R. Louise Rushworth, M.B., B.S., Ph.D., David J. Torpy, M.B., B.S. PD, and Henrik Falhammar, M.D. PD. Adrenal Crisis. *N Engl J Med.* 2019;381;9. doi:10.1056/NEJMra1807486
101. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, et al. Outcome of Bilateral Adrenalectomy in Cushing's Syndrome: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):3939-3948. doi:10.1210/jc.2013-1470

Appendix

Maßnahme	Bedarf
Große Operation	Präoperativ Hydrokortison-Infusion (100 mg über 12 h), postoperativ Fortführen der Hydrokortison-Infusion (100 mg über 12 h) bis Nahrungsaufnahme möglich ist, für weitere 48 h orale Dosisverdopplung
Wehen/ vaginale Geburt	Bei Einsetzen der Wehen Hydrokortison-Infusion (100 mg über 12 h), Fortführen der Hydrokortison-Infusion (100 mg über 12 h) bis zur Geburt, für weitere 24-48 h nach Geburt orale Dosisverdopplung
Kleine Operation oder große Zahn-OP	Präoperativ 100 mg Hydrokortison als i. m.- oder s. c.-Bolus oder Hydrokortison-Infusion für die Dauer der OP, postoperativ für weitere 24 h orale Dosis-verdopplung
Invasive intestinale Behandlungen mit Laxantien-Einsatz	Aufnahme in die Klinik über Nacht mit 100 mg Hydrokortison i. m. oder s. c. und NaCl, Wiederholen der Dosis vor Start der Behandlung, anschließend für weitere 24 h orale Dosisverdopplung
Zahnärztliche Behandlungen	Zusätzliche morgendliche Dosis eine Stunde vor Operation, postoperativ für weitere 24 h orale Dosisverdopplung
Kleinere Behandlungen	Normalerweise nicht benötigt, falls Symptome weiter bestehen zusätzliche Dosis (z. B. 20 mg Hydrokortison)
Emotional / körperlich belastende Situation	Erhöhung der oralen Dosis um 5-10 mg
Fieber	Ab 38° C Verdopplung der Dosis, ab 39° C Verdreifachung der Dosis
Gastrointestinale Infekte	Benötigte Dosis durch Erbrechen und Diarrhoe zusätzlich gesteigert, schnelle parenterale Applikation von 100 mg Hydrokortison

Anhang 1: Empfohlene Hydrokortison-Dosiserhöhungen bei medizinischen Eingriffen.^{17,19,33}

NN-Krisen/100 Patientenjahre	Studienkohorte	Studientyp	Autoren
8	841 Pat. mit NNI aus Selbsthilfegruppe (UK, Kanada, Australien, Neuseeland)	retrospektiv	White & Arlt ⁴⁴ , EJE 2010
6,3	444 Pat. mit primärer und sekundärer NNI (Deutschland)	retrospektiv	Hahner et al. ⁶¹ , EJE 2010
5,8	122 erwachsene Pat. mit Kongenitaler Adrenaler Hyperplasie (CAH) (Fragebogen);	retrospektiv	Reisch et al. ⁶² , EJE 2012
4,8	67 erwachsene Pat. mit CAH (Patientenakte)		
9,3	203 Pat. mit M. Cushing, ektopem Cushing Syndrom oder bilateralem primärem adrenalem Hyperkortisolismus und Zustand nach bilateraler Adrenalectomie	retrospektiv	Ritzel et al. ¹⁰¹ , EJE 2013
14-17	2477 Pat. mit primärer NNI; Krankenversicherungsdaten	retrospektiv	Meyer et al. ²⁷ , EJE 2014
8,3	423 Pat. mit primärer (221) und sekundärer (202) NNI	prospektiv	Hahner et al. ⁶⁰ , JCEM 2015

5,2 3,6	111 Pat. mit primärer NNI, 319 Pat. mit sekundärer NNI (Niederlande)	retrospektiv	Smans et al. ⁶³ , Clin Endocrinol 2016
36 24	150 Pat. mit primärer oder sekundärer NNI (Deutschland)	Prospektiv	Burger-Stritt et al. ⁶⁴ , Clin Endocrinol 2018

Anhang 2: Prävalenzdaten mehrerer Studien zu NN-Krisen im Vergleich.

Nr.	Fragen zur NNI	Antwortmöglichkeiten
1	Wie gut kommen Sie aktuell mit Ihrer NNI zurecht?	1=sehr gut bis 5=sehr schlecht
2	Fühlen Sie sich durch die NNI in Ihrer Freizeit eingeschränkt? (Mehrfachantwort möglich)	Ja oder nein Wenn ja, durch: verminderte Belastbarkeit, Angst vor Krisen (NN-Krisen), Freitext
3	Fühlen Sie sich durch die NNI in Ihrem Berufs-/Arbeitsleben eingeschränkt? (Mehrfachantwort möglich)	Ja oder nein Wenn ja, durch: verminderte Belastbarkeit, Angst vor Krisen (NN-Krisen), andere Gründe (Freitext)
4	Wie häufig passen Sie Ihre tägliche Dosis „Kortison“ an?	Häufig (>1 Mal/ Woche), gelegentlich (>1 Mal/ Monat), selten (<1 Mal/ Monat), nie
Fragen zu NN-Krisen, Schulungsteilnahme und Notfall-Kit		
5	Haben Sie im bisherigen Verlauf Ihrer Erkrankung eine NN-Krise erlitten?	Ja oder nein Wenn ja, wie häufig?
6	Falls Frage 5 mit „ja“ beantwortet worden ist: In welchen Situationen sind solche Krisen aufgetreten, nachdem Ihre Erkrankung bereits bekannt war? (Mehrfachantwort möglich)	fieberhafter Infekt, OPs, Vergessen der „Kortison“-Präparat-Einnahme, Unfall, Magen-Darm-Infekt, sehr starke körperliche Aktivität, Absetzen der Medikamente durch einen Arzt, Absetzen der Medikamente durch eigene Entscheidung, psychischer Stress, Harnwegsinfektion, nicht bekannt, sonstige Situationen (Freitext)
7	Besitzen Sie einen Notfallausweis?	Ja oder nein
8	Werden Sie regelmäßig während ambulanter Kontrolltermine im „richtigen“ Umgang mit Belastungssituationen/Krisen „geschult“?	Ja oder nein Wenn ja, wie häufig?
9	Haben Sie eine Notfallausrüstung /Notfall-Kit (z. B. Ampulle Hydrokortison für Injektionszwecke, Prednison-Zäpfchen)?	Ja oder nein Wenn ja, in welcher Form (Zäpfchen, Ampulle, beides)?
10	Wurden Sie im Umgang mit einer Notfallausrüstung medizinisch geschult?	Ja oder nein
11	Haben Sie sich schon einmal selbst in einer Notfallsituation ein „Kortison“-Zäpfchen rektal eingeführt?	Ja oder nein Wenn ja, wie häufig?
12	Haben Sie sich schon einmal selbst in einer Notfallsituation „Kortison“ injiziert?	Ja oder nein Wenn ja, wie (Art)? Wenn ja, wie häufig?
13	Wenn nein, würden Sie sich nach entsprechender Schulung ein „Kortison“-Präparat in einer Notfallsituation spritzen?	Ja oder nein

14	Wie oft haben Sie eine notfallmäßige Gabe eines „Kortison“-Präparates in Form einer Spritze/ Infusion benötigt (nach Erstdiagnose)?	Anzahl
----	---	--------

Fragen zu Sicherheit und Lebensqualität

15	Würde es Ihnen ein „Gefühl von Sicherheit“ geben, wenn Sie neben einer Injektion eine weitere sichere Möglichkeit der notfallmäßigen „Kortison“-Gabe (z. B. als Zäpfchen) hätten?	Ja oder nein
----	---	--------------

16	Meinen Sie dadurch eine verbesserte Lebensqualität erreichen zu können (weil Sie dann z. B. eher bereit wären eine Auslandsreise anzutreten)?	Ja oder nein
----	---	--------------

Fragen zur Studienteilnahme

17	Wie haben Sie die Untersuchungstage bzw. die verschiedenen Verabreichungsarten empfunden?	(Freitext)
----	---	------------

18	Haben Sie nach der Verabreichung der „Kortison“-Präparate Veränderungen an sich bemerkt?	Ja oder nein Wenn ja, bitte im Dokumentationsbogen angeben
----	--	---

19	Käme für Sie, nach Teilnahme an dieser Studie, die vaginale Gabe eines Prednison-Zäpfchens in Notfallsituationen in Frage?	Ja oder nein
----	--	--------------

20	Wie würden Sie sich das „Kortison“-Präparat in einer Notfallsituation wie z. B. einem Magen-Darminfekt am liebsten verabreichen?	In den Muskel (intramuskulär), unter die Haut (subkutan) am Bauch, vaginal als Prednison-Zäpfchen
----	--	---

Anhang 3: Fragebogen zu NNI und individuellem Krankheitsverlauf, NN-Krisen, Lebensqualität, Schulungsteilnahme, Notfallausrüstung, Verträglichkeit und Präferenzen der Applikationsform.

Abfolge Automatisierte Analyseschritte des Immulite 2000

1	Zugabe der ACTH-Kugel aus Polystyrol zur EDTA-Probe der Patientin
2	Pipettieren von Probe, assayspezifischem Reagenz und Wasser auf die ACTH-Polystyrolkugel
3	Inkubation bei 37° C und Schütteln des Reaktionsgefäßes
4	Waschung
5	Substratzugabe (Emission von Licht durch die chemilumineszente Reaktion)
6	Messung der emittierten Lichtmenge
7	Berechnung und Druck der Testergebnisse

Anhang 4: Bearbeitungsschritte des Immulite 2000 zur ACTH-Bestimmung. Zur Bestimmung wurden benötigt: mit monoklonalen anti-human ACTH-Mausantikörpern beschichtete ACTH-Kugeln aus Polystyrol, ACTH-Reagenzbehälter (bestehend aus Proteinpuffer/Serummatrix mit Konservierungsmitteln und polyklonalen ACTH-Kaninchenantikörpern mit alkalischer Phosphatase), ACTH-Kalibratoren, Chemolumineszenz-Substratmodul, Waschmodul, ACTH-Kontrollmodul und destilliertes Wasser.

Schweregradskala Beschreibung

Grad 1 (mild)	flüchtige, asymptomatische oder milde Symptome oder nur klinische oder diagnostische Beobachtungen oder Intervention nicht erforderlich
---------------	---

Grad 2 (moderat)	geringe bis mäßige Einschränkung in der Aktivität, keine oder minimale Intervention kann erforderlich sein
Grad 3 (schwer)	schwere aber nicht unmittelbar lebensbedrohliche Einschränkung oder medizinische Intervention / Therapie ist erforderlich oder stationäre Aufnahme kann erforderlich sein
Grad 4 (lebensbedrohlich)	lebensbedrohliche, schwere Einschränkung oder medizinische Intervention / Therapie dringend erforderlich oder stationäre Aufnahme wahrscheinlich
Grad 5 (Tod)	Tod durch Ereignis

Anhang 5: Übersicht über Schweregradeinteilung von UEs anhand der National Cancer Institute (NC) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 4.0), <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>.

Kausalitätsgrad	Beschreibung
Grad 1 (ohne Bezug)	Der zeitliche Zusammenhang zwischen Ereignis und Studienmedikation macht eine kausale Beziehung unwahrscheinlich oder abwegig oder andere Medikamente oder therapeutische Interventionen oder zugrundeliegende Umstände stellen eine ausreichende Erklärung für das beobachtete Ereignis.
Grad 2 (unwahrscheinlich)	kausaler Zusammenhang zwischen Ereignis und Studienmedikation unwahrscheinlich
Grad 3 (möglich)	kausaler Zusammenhang zwischen Ereignis und Studienmedikation möglich
Grad 4 (wahrscheinlich)	kausaler Zusammenhang zwischen Ereignis und Studienmedikation wahrscheinlich
Grad 5 (definitiv)	Der zeitliche Zusammenhang zwischen UE und Studienmedikation macht eine kausale Beziehung wahrscheinlich oder andere Medikamente oder therapeutische Interventionen oder zugrundeliegende Umstände stellen keine ausreichende Erklärung für das beobachtete Ereignis dar.

Anhang 6: Kausalität von UEs anhand der National Cancer Institute (NC) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 4.0), <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>.

Parameter	Einheit	Bedeutung
C_{max}	$\left(\frac{\mu\text{g}}{\text{dl}}\right)$	Maximale Serumkonzentration von Prednisolon nach vaginaler/rektaler Applikation von Prednison über einen Zeitraum von 360 min, deskriptiver Parameter
C_{min}	$\left(\frac{\mu\text{g}}{\text{dl}}\right)$	Minimale Serumkonzentration von Prednisolon nach vaginaler/rektaler Applikation von Prednison über einen Zeitraum von 360 min, deskriptiver Parameter
C_{av}	$\left(\frac{\mu\text{g}}{\text{dl}}\right)$	Durchschnittliche Serumkonzentration von Prednisolon über einen Zeitraum von 360 min nach Applikation von Prednison, Berechnung: Durchschnitt aller gemessenen Werte (Serum-Prednisolon-Konzentration) zwischen 10 und 360min nach Gabe
t_{max}	min	Zeit bis zur maximalen Serumkonzentration von Prednisolon nach vaginaler/rektaler Applikation von Prednison, deskriptiver Parameter
AUC_t	$\left(\frac{\mu\text{g}}{\text{dl}} * \text{min}\right)$	Area under the curve , Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Serum-Prednisolon-Konzentrations-Zeit-Kurve) nach vaginaler/rektaler Prednison-Applikation bis zum Zeitpunkt 360 min; AUC ₀₋₃₆₀ berechnet mittels Trapez-Regel, Messparameter zur Bioverfügbarkeit
MRT	min	Mean residence time , mittlere Verweildauer

		Berechnung: $\frac{\text{Area under the moment curve}}{\text{AUC}_{0-360}}$
t_{1/2}	h	Halbwertszeit nach C_{max} Berechnung: $t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k_e}$
fluctuation		Fluktuation, Schwankung Berechnung: $\frac{C_{max} - C_{min}}{C_{av}}$

Anhang 7: Pharmakokinetische Parameter (Prednisolon).

Parameter	Einheit	Bedeutung
C_{Baseline}	$\left(\frac{ng}{l}\right)$	Baseline , Anfangskonzentration von ACTH vor vaginaler/rektaler Applikation von Prednison, MW der ACTH-Werte zu den Zeitpunkten -10 und 0 min
C_{min}	$\left(\frac{ng}{l}\right)$	Minimale Serumkonzentration von ACTH nach vaginaler/rektaler Applikation von Prednison über einen Zeitraum von 360 min, Parameter aus Daten ablesbar
C_{Baseline-min}	%	Differenz zwischen Baseline und minimaler ACTH-Konzentration von ACTH nach Applikation von Prednison,
t₅₀	min	Zeit bis zu einem Abfall von 50 % der ACTH-Konzentration im Bezug zur Anfangskonzentration von ACTH (C _{Baseline}); MW der Zeitpunkte, zu denen pro Pat. erstmalig eine niedrigere ACTH-Konzentration als $\frac{C_{Baseline}}{2}$ gemessen wurde; Parameter aus Daten ablesbar
t_{2ULN}	min	Zeit bis zu einem Abfall der ACTH-Konzentration <92 $\frac{ng}{l}$ (=obere Normgrenze multipliziert mit 2), Parameter aus Daten ablesbar
AUC_{t0-360}	$\left(\frac{ng \cdot min}{l}\right)$	Area under the curve , Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (ACTH-Konzentrations-Zeit-Kurve) nach vaginaler/rektaler Prednison-Applikation bis zum Zeitpunkt 360 min (letzte Probenentnahme); AUC ₀₋₃₆₀ berechnet mittels Trapez-Regel, Messparameter zur Bioverfügbarkeit
AUC_{t0-240}	$\left(\frac{ng \cdot min}{l}\right)$	Area under the curve , Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (ACTH-Konzentrations-Zeit-Kurve) nach vaginaler/rektaler Prednison-Applikation bis zum Zeitpunkt 240 min; AUC ₀₋₂₄₀ berechnet mittels Trapez-Regel, Messparameter zur Bioverfügbarkeit
t_{50graph}	min	Zeit bis zu einem Abfall von 50 % der ACTH-Konzentration im Bezug zur Anfangskonzentration von ACTH (C _{Baseline}); interpolierte Kurve der durchschnittlichen ACTH-Konzentrationen und deren Schnittpunkt mit $y = \frac{C_{Baseline}}{2}$; graphisch ablesbar
t_{25graph}	min	Zeit bis zu einem Abfall auf 25 % der ACTH-Konzentration im Bezug zur Anfangskonzentration von ACTH (C _{Baseline}); interpolierte Kurve der durchschnittlichen ACTH-Konzentrationen und deren Schnittpunkt mit $y = \frac{C_{Baseline}}{4}$; graphisch ablesbar

Anhang 8: Pharmakokinetische Parameter (ACTH).

I Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropin / adrenocorticotropes Hormon
BMI	<i>body mass index</i>
ca.	circa
CRF	<i>case report form</i>
CRH	<i>Corticotropin-Releasing-Hormon</i>
DHEA	Dehydroepiandrosteron
i. m.	intramuskulär
i. v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
MW	Mittelwert
n.a.	<i>not available</i> / nicht verfügbar
NN	Nebenniere
NNI	Nebenniereninsuffizienz
NN-Krise	Nebennierenkrise
NNR	Nebennierenrinde
Pat.	Patient/-in/-en/-innen
Pat-ID	<i>patient identical number</i> / Patienten Identifikationsnummer
POMC	Pro-Opio-Melano-Cortin
s. c.	subkutan, in das Unterhautfettgewebe appliziert
SD	<i>Standard deviation</i> / Standardabweichung
SHBG	Sexualhormon-bindendes-Globulin
SUE	schweres unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hormonsynthese in den drei Schichten der NNR. Abbildung modifiziert nach Physiologie, Behrends et. al, 2017 ⁸ S. 375 und Anatomie, Aumüller et al., 2004, S. 791 ⁵ (Histologische Abbildung).	3
Abbildung 2: Zellulärer Wirkmechanismus von Kortisol. Abbildung modifiziert nach Therapie mit Glukokortikoiden: Risiken und Nebenwirkungen, Henzen, 2003, S. 442. ¹²	4
Abbildung 3: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse mit Rückkopplungsmechanismen. Abbildung modifiziert nach Taschenatlas Pharmakologie, Lüllmann et al., 2014, S. 237 erstellt. ⁵⁶	6
Abbildung 4: Venöse Drainage. Abbildung orientiert an PROMETHEUS Lernatlas der Anatomie Innere Organe 4. Auflage, 2015, S. 216 erstellt. ⁵	16
Abbildung 5: Randomisierung auf zwei Interventionsarme.....	22
Abbildung 6: Übersicht zum Studienablauf: Durchführung der Rekrutierung, Randomisierung und Untersuchungstage.	28
Abbildung 7: Zeitlicher Ablauf der Blutentnahmen.....	29
Abbildung 8: 1. Präferenz in der Umfrage zur selbstständigen Kortison-Verabreichung, HK=Hydrokortison; n=18.....	36
Abbildung 9: 2. Präferenz in der Umfrage zur selbstständigen Kortison-Verabreichung, HK=Hydrokortison; n=15.....	36
Abbildung 10: Prednisolon-Konzentrationen (aufgetragen gegen die Zeit) nach rektaler Applikation von 100 mg Prednison; n=11.....	41
Abbildung 11: Prednisolon-Konzentrationen (aufgetragen gegen die Zeit) nach vaginaler Applikation von 100 mg Prednison; n=12.	42
Abbildung 12: Vergleich der Prednisolon-Konzentrationen nach vaginaler und rektaler Applikation von 100 mg Prednison-Suppositorium.	43
Abbildung 13 A-L: Individueller Vergleich der Prednisolon-Konzentrationen nach vaginaler und rektaler Applikation in jeder teilnehmenden Patientin; n=12.	45
Abbildung 14: Vergleich der Mittelwerte von ACTH nach vaginaler und rektaler Applikation von 100 mg Prednison-Suppositorium.	50

Abbildung 15: Vergleich der vaginalen und rektalen Verabreichung von 100 mg Prednison sowie der s. c. und i. m. Verabreichung von 100 mg Hydrokortison (n=12). Die Werte zur s. c. und i. m. Injektion von Hydrokortison stammen aus: Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency, Hahner et. al, 2013. ^{69,70}	52
Abbildung 16A: Vergleich der vaginalen und rektalen Verabreichung von 100 mg Prednison sowie der s. c. und i. m. Verabreichung von 100 mg Hydrokortison bei jenen sechs Patientinnen, die in beiden Studien teilnahmen (n=6). Die Werte zur s. c. und i. m. Injektion von Hydrokortison stammen aus einer früheren Studie zur Untersuchung der jeweiligen Injektionen (Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency, Hahner et. al, 2013 ⁶⁹). ⁷⁰	55
Abbildung 16B: Vergleich der Gesamtdaten zu ACTH-Konzentrationen aus Physca und Vapreda (n=12, gestrichelte Kurve) mit den Ergebnissen jener sechs Patientinnen, die in beiden Studien teilnahmen.	56
Abbildung 17 und 18: Subjektives Gefühl der Sicherheit und verbesserte Lebensqualität durch vaginales Prednison-Zäpfchen als Alternative zu Injektionen; n=11.	60
Abbildung 19 und 20: Infrage kommen eines vaginalen Prednison-Zäpfchens nach Studienabschluss und präferierte Applikationsart der Studienteilnehmer nach Studienabschluss; n=11; HK=Hydrokortison.	60

Die Rechte für die Nutzung der Abbildungen in dieser wissenschaftlichen Abschlussarbeit zur nicht-kommerziellen Forschung ist auch ohne Lizenz durch den Verlag im Rahmen des Gesetzes gestattet (§ 60c des Urheberrechts-Wissenschaftsgesellschafts-Gesetzes). Die Nutzungsanfragen der Abb. 1, 2 und 4 wurden von Frau Röhm (permission@thieme.de) vom Thieme Verlag, Stuttgart, und für die Abb. 3 von Herrn Henzen, Luzern, positiv beantwortet.

III Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Vergleich unterschiedlicher Glukokortikoide und deren relativer gluko- und mineralkortikoider Wirkstärke.^{10,12,41,42}</i>	10
<i>Tabelle 2: Einschlusskriterien der Vapreda-Studie.</i>	24
<i>Tabelle 3: Ausschlusskriterien der Vapreda-Studie.</i>	24
<i>Tabelle 4: Übersicht über die Probenentnahme und –bestimmung.</i>	29
<i>Tabelle 5: Fragebogen zur Präferenz der selbstständigen Kortison-Applikation nach Schulung.</i>	36
<i>Tabelle 6: Demographische Daten der Studienpatientinnen; n=12.</i>	37
<i>Tabelle 7: Daten zum körperlichen Status der Studienpatientinnen; n=12.</i>	37
<i>Tabelle 8: Daten zur NNI und Medikamenteneinnahme; n=12.</i>	38
<i>Tabelle 9: Daten zu NN-Krisen der Studienpatientinnen; n=11.</i>	38
<i>Tabelle 10: Endokrinol. Begleiterkrankungen der Studienpatientinnen; n=12.</i>	39
<i>Tabelle 11: Endokrinol. Begleiterkrankungen der Studienpatientinnen; n=12.</i>	39
<i>Tabelle 12: Weitere Begleiterkrankungen der Studienpatientinnen; n=12.</i>	40
<i>Tabelle 13: Vergleich der MW der Prednisolon-Werte (ng/ml) nach vaginaler und rektaler Gabe in allen Patientinnen zu den jeweiligen Entnahmezeitpunkten (t) in min; vaginal n=12, rektal n=11; auf eine Dezimale gerundet.</i>	43
<i>Tabelle 14: Pharmakokinetische Parameter nach vaginaler und rektaler Applikation von Prednison.</i>	46
<i>Tabelle 15: Pharmakokinetische Parameter nach vaginaler Applikation von Prednison im Vergleich zwischen prä- und postmenopausaler Stichprobe.</i>	47
<i>Tabelle 16: Pharmakokinetische Parameter nach vaginaler Applikation von Prednison im Vergleich zwischen Patientinnen mit und ohne vaginaler Trockenheit.</i>	48
<i>Tabelle 17: Vergleich mittlerer ACTH-Wirkspiegel (MW) in ng/l nach vaginaler und rektaler Applikation von 100 mg Prednison in Abhängigkeit zum Untersuchungszeitpunkt in min.</i>	50
<i>Tabelle 18: Pharmakokinetische Parameter von ACTH nach vaginaler und rektaler Applikation von Prednison.</i>	50
<i>Tabelle 19: Pharmakokinetische Parameter von ACTH nach rektaler Applikation von Prednison und s. c. und i. m. Injektion von Hydrokortison.</i>	52

<i>Tabelle 20: Vergleich der ACTH-Werte nach vaginaler und rektaler Gabe von 100 mg Prednison sowie s. c. und i. m. Gabe von 100 mg Hydrokortison. Zeit in min bis zum Erreichen einer Reduktion der ACTH-Werte auf <50 % und <25 % der Ausgangswerte.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 21: Subgruppen-Vergleich der ACTH-Konzentrationen cBaseline und Cmin sowie der maximalen Reduktion von CBaseline% innerhalb von 240 min nach vaginaler und rektaler Gabe von 100 mg Prednison und nach s. c. und i. m. Injektion von 100 mg Hydrokortison. Die Messwerte der kompletten Kohorte (n=12 bzw. rektal n=11) werden den Messwerten der Pat. gegenübergestellt, die in beiden Studien teilgenommen haben (n=6). Teilergebnisse aus der Physca-Studie (Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency, Hahner et. al, 2013⁶⁹).⁷⁰</i>	<i>55</i>
<i>Tabelle 22: Gegenüberstellung von individuellen UEs.....</i>	<i>57</i>

IV Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir ermöglicht haben, diese Arbeit anzufertigen und mich bei ihrer Durchführung unterstützt haben.

Zuallererst geht mein großer Dank an Frau Prof. Dr. Stefanie Hahner, stellvertretende Leiterin der Endokrinologie des Universitätsklinikums Würzburg. Nach meiner Anstellung als studentische Hilfskraft bot sie mir die Chance zur Durchführung der Vapreda-Studie unter ihrer Leitung und legte somit den Grundstein für diese Arbeit. Vielen Dank für das entgegengebrachte Vertrauen, die Unterstützung, die fachliche Expertise und die gute Zusammenarbeit.

Frau Dr. Stephanie Burger-Stritt möchte ich für die hervorragende Betreuung, die geduldige Beantwortung aller meiner Fragen und die vielen guten Ratschläge besonders danken. Ohne die praktische Unterstützung an den Studientagen, die Hilfe bei Dokumentation, Organisation und Statistik und die Durchsicht der Arbeit, aber auch die Hilfe aus der Ferne, wäre dieses Vorhaben nicht möglich gewesen. Dafür möchte ich von ganzem Herzen danken.

Weiterhin möchte ich beim gesamtem Team der Endokrinologie des Universitätsklinikums Würzburg bedanken. Ein großer Dank geht auch an die MitarbeiterInnen des Endokrinologischen Labors, die mich bei der Auswertung der Proben unterstützt und angeleitet haben. Außerdem möchte ich Frau Cornelia Fiessler, Epidemiologisches Institut der Universität Würzburg, für wertvolle Anregungen bei der statistischen Auswertung danken.

Allen zwölf Studienteilnehmerinnen danke ich für ihre Zeit, ihre Bereitschaft zur Teilnahme und das entgegengebrachte Vertrauen.

Ein sehr sehr großer Dank gilt meinen lieben Eltern, die mich immer gefördert und mir den Rücken gestärkt haben. Danke, dass ich mich immer auf euch verlassen kann und ihr mir mein Studium überhaupt erst ermöglicht habt. Außerdem möchte ich mich herzlich bei meinen Freunden für die Bestärkung in meinen Vorhaben, aber auch die kritische Auseinandersetzung und die Durchsicht, von ganzem Herzen bedanken. Besonders gilt mein Dank Verena für ihre überragende Unterstützung und ihre ansteckende Leichtigkeit im Umgang mit Hindernissen. Ebenso möchte ich meinem Freund Maxi für seine liebevolle Hilfe, seine Ermutigung und sein Verständnis von Herzen danken. Ohne euch wäre ich heute nicht an dem Punkt, an dem ich nun stehe.

VI Eigene Veröffentlichung

Stephanie Burger-Stritt, Linda Bachmann, Max Kurlbaum, Stefanie Hahner;
Emergency treatment of adrenal crisis with prednisone suppositories – a
bioequivalence study; Endocrine Connections 2019 Apr 1;8(4):425-434. doi:
10.1530/EC-19-0024.PMID: 30952111

Linda Bachmann, geb. 31.10.1993 in Stuttgart

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die Dissertation selbständig angefertigt habe. Übernommene Inhalte wurden von mir eindeutig gekennzeichnet.

Die Gelegenheit zum Promotionsverfahren wurde mir nicht kommerziell vermittelt. Insbesondere wurde keine Person oder Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuer bzw. Betreuerinnen für die Anfertigung von Dissertationen sucht.

Ich erkläre weiterhin, dass ich die Regeln der Universität Würzburg über gute wissenschaftliche Praxis eingehalten habe.

Meine Dissertation wurde weder vollständig noch teilweise schon einmal einer anderen Fakultät mit dem Ziel, einen akademischen Grad zu erzielen, vorgelegt.

Ich habe bis zum heutigen Tag keine akademische Grade erworben, noch versucht solche zu erwerben.

Es wurde mir kein akademischer Grad entzogen, noch wurde gegen mich diesbezüglich ein strafrechtliches Ermittlungsverfahren oder Disziplinarverfahren eingeleitet.

Dezember 2022