

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

**Prospektive Studie zum Auftreten von Nebennierenkrisen bei Patienten mit  
chronischer Nebenniereninsuffizienz**

**Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Christina Spinnler**

**Leidersbach/Ebersbach, 29.02.2016**

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

**Korreferentin:** Prof. Dr. med. M. Prelog

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

**Tag der mündlichen Prüfung:**  
21.11.2016

**Die Promovendin ist Ärztin**

# Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Die Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrindenachse.....	2
1.2 Ätiologie und Klinik der Nebennierenrindeninsuffizienz.....	4
1.2.1 Klinische Einteilung.....	4
1.2.2 Klinik.....	7
1.2.3 Diagnostik.....	9
1.2.4 Therapie.....	11
1.3 Behandlungsstandard der akuten Nebennierenkrise.....	13
1.3.1 Die akute krisenhafte Entgleisung.....	13
1.3.2 Akute Intervention.....	17
1.4 Problematik der Erkrankung.....	18
1.4.1 Lebensführung.....	18
1.4.2 Mortalität.....	19
1.5 Problematik der aktuellen Studienlage.....	20
2 Fragestellung.....	21
3 Patienten und Methoden.....	23
3.1 Studienteilnehmer.....	23
3.1.1 Patienten.....	23
3.1.2 Einschlusskriterien.....	23
3.1.3 Ausschlusskriterien.....	23
3.2 Studienplan.....	24
3.2.1 Patientenerstanschreiben.....	24
3.2.2 Verlaufsfragebögen.....	26
3.2.3 Definition einer Nebennierenkrise.....	28
3.2.4 Telefonischer Kontakt.....	28
3.3 Datenerfassung.....	29
3.4 Statistische Analyse.....	30
4 Ergebnisse.....	30
4.1 Patienten.....	30
4.2 Komorbiditäten.....	52
4.3 Arbeitsverhältnis.....	53
4.4 Gewichtsentwicklung.....	57
4.5 Häufigkeit einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes und der NNK innerhalb des 2-Jahres-Follow up.....	62
4.6 Häufigkeit von NNK bei Patienten mit primärer und sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz innerhalb des 2-Jahres-Follow up.....	63
4.7 Risikofaktoren für eine NNK während des Follow ups.....	69

4.8 Notfallausstattung und Anpassung der Glukokortikoiddosis von Patienten mit und ohne eine NNK im Erhebungszeitraum.....	74
4.9 Mortalität während des Follow ups.....	75
5 Diskussion.....	76
5.1 Studiendesign.....	76
5.2 Patienten.....	77
5.3 Vergleiche zur Gesamtbevölkerung in Deutschland hinsichtlich Fehlzeiten am Arbeitsplatz.....	78
5.4 Anpassung der Glukokortikoiddosis.....	79
5.5 Häufigkeit einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes und der NNK .....	80
5.6 Risikofaktoren für eine NNK während des Follow ups.....	80
5.7 Mortalität.....	82
5.8 Aufklärung und Notfallausstattung.....	84
6 Zusammenfassung.....	85
7 Anhang.....	88
8 Literaturverzeichnis.....	91
9Danksagung.....	93
10 Lebenslauf.....	94

## Abkürzungsverzeichnis

PNNRI	Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz
SNNRI	Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz
NNK	Nebennierenkrise
ED	Erstdiagnose
EEB	Ersterhebungsbogen
FEB I	Erster Folgerhebungsbogen
FEB II	Zweiter Folgerhebungsbogen
FEB III	Dritter Folgerhebungsbogen
FEB IV	Vierter Folgerhebungsbogen
BMI	Body Mass Index
HC	Hydrocortison
CA	Cortison Acetat
PR	Prednisolon
DEX	Dexamethason
M	männlich
W	weiblich
GC	Glukokortikoid
APS	Autoimmunes polyendokrines Syndrom
TNF	Tumornekrosefaktor
IL	Interleukin

## 1 **Einleitung**

1855 beschrieb Thomas Addison in seinem Werk „On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsule“ erstmalig ein klinisches Syndrom, welches sich anhand einer Hyperpigmentierung und Schwindsucht manifestierte. Er identifizierte als Ursache dieser Symptome eine Zerstörung der Nebennierenrinde. Eine Therapie für diese Erkrankung konnte jedoch erst ab 1949 etabliert werden, als Kendall, Sarett und Reichstein das erste synthetische Cortison herstellten. [1] Zuvor war die Einjahres-Überlebensrate der betroffenen Patienten 20% und weniger. [2] 1952 wurde das erste synthetische Glukokortikoid hergestellt, welches auch intravenös verabreicht werden konnte. So konnten auch krisenhafte Entgleisungen besser behandelt werden. [3]

Doch auch heute noch, über 150 Jahre nach der Entdeckung des synthetischen Cortisons, zeigt die Behandlung des Einzelnen mit einer Nebennierenrindeninsuffizienz neben vielen Fortschritten noch viele Herausforderungen. [1] Die Substitutionstherapie ermöglichte zwar generell eine lebenserhaltende Behandlung und eine Verbesserung der Krankheitssymptome, eine vollständige Wiederherstellung der allgemeinen Leistungsfähigkeit und des Wohlbefindens kann oftmals jedoch nicht erreicht werden. [4] Neuere Studien zeigen zudem eine erhöhte Mortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. [2][5] Dies gilt sowohl für Patienten mit sekundärer als auch mit primärer Nebenniereninsuffizienz. [6] U.a. war das relative Risiko, an kardiovaskulären Ursachen oder Infektionen um das zweifache bis sechsfache erhöht. [2][5]

Die Nebennierenrinde ist das Organ, in welchem die Glukokortikoide produziert werden. Die Produktion unterliegt zum einen einer zirkadianen Rhythmik, zum anderen werden die Hormone durch Stressreize vermehrt ausgeschüttet. Die aktuelle Substitutionstherapie unterliegt ebenfalls diesen Prinzipien. Patienten werden auf eine tägliche, basale Glukokortikoiddosis eingestellt. Diese wird meist auf mehrere Einzeldosen aufgeteilt. Bei Patienten mit einer PNNRI erfolgt desweiteren eine Einstellung auf eine Mineralokortikoidgabe. Zusätzlich sollen Patienten jedoch in stressbehafteten Situationen vorübergehend die tägliche Dosis erhöhen, um die physiologische Hormonausschüttung zu imitieren. Doch auch bei Patienten, die nach der Diagnosestellung einer NNRI auf diese Hormonsubstitution eingestellt sind, kommt es vereinzelt noch zu krisenhaften Entgleisungen. Teils wird dies auf eine zu geringe tägliche Cortisondosis, teils auf eine fehlende oder mangelhafte Dosisanpassung in Stresssituationen zurückgeführt. In letzter Zeit wird versucht, die tägliche Dosis an Glukokortikoiden so gering wie möglich zu halten, um dadurch auch

mögliche Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten. Dadurch kann es zu einer Unterversorgung mit Cortison des Patienten kommen. Diese krisenhaften Entgleisungen können tödlich enden. Deshalb sollte ein Hauptziel der Behandlung von Patienten mit einer Nebenniereninsuffizienz die Vermeidung solcher lebensbedrohlichen Entgleisungen sein. Doch auch bei Patienten mit einer suffizienten Hormonsubstitution, die in Stresssituationen eine Dosisanpassung vornehmen, kann es zum Auftreten von krisenhaften Zuständen kommen. Bisher gibt es nur wenige Studien, die diese besondere Patientengruppe betreffen. Insbesondere über Krisenhäufigkeiten und auslösende Faktoren existieren wenige Daten. Diese Daten wurden hauptsächlich mittels retrospektiver Studiendesigns erhoben. Prospektive Studien, die die Patienten zeitnah über einen längeren Zeitraum begleiten und kontaktieren, stehen bislang noch aus.

Anhand der vorliegenden Arbeit wurden deshalb prospektiv Daten über Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz erfasst. Der Hauptaspekt dieser Arbeit ist die Erfassung von Verschlechterungen des Allgemeinzustandes der Patienten im besonderen Hinblick auf die Inzidenz der krisenhaften Entgleisungen, deren Ursachen und Behandlung sowie mögliche Risikofaktoren. Da die Studie ein prospektives Studiendesign beinhaltete, konnte eine zeitnahe Befragung der Betroffenen nach einer krisenhaften Entgleisung sichergestellt werden. Daraus resultierend, könnten sich bessere Konzepte und Strategien zur Prävention und Behandlung solcher krisenhaften Entgleisungen ergeben.

### **1.1 Die Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrindenachse**

Die Nebenniere produziert eine Vielzahl an Hormonen, Neuropeptiden, Neurotransmittern und Zytokinen. [7]

Architektonisch setzt sich die Nebenniere aus dem Nebennierenmark und der Nebennierenrinde zusammen. Die Nebennierenrinde besteht aus drei Zonen, die sich sowohl in ihrer Morphologie als auch in der Hormonbildung unterscheiden. [7] Die äußerste Schicht, die Zona glomerulosa, bildet das Mineralokortikoid Aldosteron. Die beiden inneren Schichten, die Zonae fasciculata und reticularis, bilden das Glukokortikoid Cortisol und das Androgen Dehydroepiandrosteron DHEA, welches jedoch hauptsächlich in der Zona reticularis gebildet wird. [7] Im Nebennierenmark werden, auch unter dem Einfluss der adrenokortikoiden Steroide, vor allem die Katecholamine Epinephrin und Norepinephrin gebildet. [7]

Hauptauslösefaktor einer erhöhten Cortisolausschüttung ist Stress, zum Beispiel auch während Fieber und Infektionen. [8] Die stärkste neuroendokrine Antwort auf Stress läuft

über die Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenachse. Eine stressbedingte Freisetzung des Corticotropin releasing hormones CRH in der Hypophyse führt in der Folge zu einer Stimulation der Bildung von ACTH, des adrenokortikotropen Hormons, im Hypothalamus. Am Ende dieser Aktivierungskaskade steht die Nebenniere, die darauf unter anderem mit einer erhöhten Freisetzung von Glukokortikoiden reagiert. [9] Die Hormonausschüttung wird mit absteigender Stimulationsachse so verstärkt, dass mehr Hormonmoleküle ausgeschüttet als für die initiale Stimulation verwendet werden. So resultiert zum Beispiel eine Plasmakortikotropinkonzentration von etwa 25 pg/ml in einer Cortisolkonzentration im Plasma von etwa 20 µg/dl. [10]

Unter normalen Umständen unterliegt die Aktivität der HPA Achse einem circadianen und ultradianen Rhythmus, der eine pulsatile Ausschüttung von Glukokortikoiden zur Folge hat. [9] Nur etwa 5 bis 10 Prozent des gebildeten Cortisols kommen in freier Form vor, der Rest ist an das Cortisol-bindende Globulin gebunden. [10]

CRH ist neben der Aktivierung der HPA Achse auch wichtig in der Koordination der Stressantwort. So interagiert es mit dem sympathischen System, supprimiert zentral das Immunsystem und spielt eine wichtige Rolle für die Erregung und andere Stressverhaltensweisen. [9]

Die Produktion der Steroide wird aber auch noch auf andere Weise beeinflusst. Es gibt starke Hinweise darauf, dass die Nebennierenrinde und somit die Steroid produzierenden Zellen eine direkte nervale Versorgung besitzen. [7] Auch die Blutversorgung spielt in der Steroidogenese eine wichtige Rolle. Dabei zeigt sich eine enge Beziehung zwischen dem Blutfluss und der Steroidsekretion. [7]

Dass auch eine potente endokrine und parakrine Interaktion zwischen dem Immun- und dem endokrinen System auf Nebennierenebene besteht, wird durch viele Beobachtungen gestützt, die einen starken Zusammenhang zwischen Zytokinen und dem Hormonspiegel der Nebennieren, zum Beispiel während Sepsis, Anstrengung und Entzündungen, zeigen. Diese Regulationsmechanismen sind wichtig, um den Schaden des Organismus während Belastung möglichst gering zu halten. [7] Eine erhöhte Ausschüttung von Cortisol reduziert die überschießende Immunantwort. Während einer Infektion werden vermehrt Zytokine ausgeschüttet. Hier spielen vor allem IL 1, TNF  $\alpha$  und IL 6 eine Rolle. Diese bewirken über eine Stimulation der HPA-Achse eine vermehrte Ausschüttung von Cortisol. [8] Im Gegenzug dazu mindern hohe Cortisolkonzentrationen die Ausschüttung und Wirkung der Zytokine. Dadurch werden die negativen Folgen der Zytokine für den Körper niedrig gehalten. [8]



Die Glukokortikoide, die während einer Stressantwort vermehrt gebildet werden, wirken über spezifische Rezeptoren, die in den meisten peripheren Geweben sowie im Hirn exprimiert werden. Über diese Rezeptoren werden die Wirkungen auf das metabolische System und neuromodulatorische Veränderungen angestoßen, die für eine adäquate Stressantwort wichtig sind. [9]

Der negative Feedbackmechanismus, der durch eine erhöhte Freisetzung des Glukokortikoids die weitere Exkretion von CRH und ACTH hemmt, spielt in dem Regelkreis der Glukokortikoidbildung die wichtigste Rolle. Ebenfalls regulierend auf die CRH- und ACTH-Freisetzung wirken intrazelluläre Vorgänge in den Neuronen und sowohl stimulierende als auch inhibitorische neuronale Verschaltungen. [9]

## **1.2 Ätiologie und Klinik der Nebennierenrindeninsuffizienz**

Kommt es zu einer verminderten Freisetzung von Cortisol und anderen Nebennierenrindenhormonen im Organismus, spricht man von einer Nebennierenrindeninsuffizienz.

### **1.2.1 Klinische Einteilung**

Die Nebennierenrindeninsuffizienzen werden, abhängig von der zugrunde liegenden Ursache, in die zwei großen Untergruppen der primären und der sekundären Insuffizienzen unterteilt.

#### **Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz**

Die primäre Nebennierenrindeninsuffizienz, auch Morbus Addison genannt, ist das Resultat einer Kombination aus einem Glukokortikoid-, einem Mineralokortikoid- und, bei Frauen, einem Androgenmangel. [11] Das Krankheitsbild der primären Nebenniereninsuffizienz resultiert aus einer mindestens 90%igen Zerstörung der Nebennierenrinde und dem daraus resultierenden Hormondefizit.. [10]

Die Prävalenz der primären Nebenniereninsuffizienzen in der kaukasischen Bevölkerung liegt bei 93-140 pro Million, während die Inzidenz bei 4,7-6,2 pro Million liegt. [12] Dabei sind Frauen häufiger betroffen als Männer, das Alter bei der Primärdiagnose zeigt in der vierten Lebensdekade einen Peak. [12]

In Industrieländern ist die häufigste Ursache der primären Nebennierenrindeninsuffizienz mit 80-90% die Autoimmunadrenalitis. Diese tritt in 40% der Fälle isoliert auf (etwas häufiger bei Männern) oder in den verbliebenen 60% als Teil eines APS (häufiger bei Frauen). Bei 15% der Patienten mit einer Autoimmunadrenalitis kann ein APS 1 diagnostiziert werden. Dies zeigt sich neben der Nebennierenrindeninsuffizienz unter anderem mit einem

Hypoparathyreoidismus und einer chronisch-mukösen Candidiasis. Aber auch andere Autoimmunerkrankungen sind möglich. Vererbt wird diese Erkrankung autosomal rezessiv und wird durch eine Genmutation in der Autoimmunregulation verursacht. Das APS 2 ist häufiger und zeigt neben der Nebennierenrindeninsuffizienz auch eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse. Auch andere Autoimmunerkrankungen wie Alopezie, Diabetes mellitus Typ 1 oder eine chronisch atrophe Gastritis können auftreten. Das APS 2 wird autosomal dominant vererbt, zeigt jedoch inkomplette Penetranz. [1]

Die häufigste Ursache der primären Nebennierenrindeninsuffizienz war und ist heute, global gesehen, [13] die Tuberkulose assoziierte Adrenitis. In den Industrieländern ist es heutzutage die autoimmune Adrenitis. [14] Ursache dabei ist eine langsame Zerstörung der Nebennierenrinde durch zytotoxische Lymphozyten. [10]

Immer häufiger wird bei jungen Männern eine Adrenomyeloneuropathie als Ursache einer Nebennierenrindeninsuffizienz entdeckt. Dies ist eine X-chromosomal, rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung der langkettigen Fettsäuren. Klinik dieser Erkrankung ist neben der Nebennierenrindeninsuffizienz unter anderem eine spastische Paralyse. [10] Verursacht werden die Symptome durch Ablagerungen der langkettigen Fettsäuren sowohl in der Nebenniere als auch im peripheren und im zentralen Nervensystem. [13]

Eine weitere häufigere Ursache ist die congenitale Nebennierenhyperplasie im Rahmen einer eingeschränkten Funktion der 21-Hydroxylase oder anderer Enzyme der Steroidogenese. Diese ist eine autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung. Daraus resultiert ein Cortisolmangel und aufgrund der Überstimulation der Nebennieren und der Akkumulation von Steroiden oberhalb des Enzymblocks eine Überproduktion der Androgene. Zusätzlich zeigt sich bei der Salzverlustform ein Aldosteronmangel. Die congenitale Nebennierenrindenhyperplasie kommt bei Neugeborenen mit einer Häufigkeit von 1:11000 Neugeborenen vor. [15] Weitere Ursachen der primären Nebennierenrindeninsuffizienz sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Ursachen der primären Nebennierenrindeninsuffizienz (Beispiele) [12][10]

<b>Ursachen der primären Nebenniereninsuffizienz</b>	
<b>autoimmun</b>	autoimmun polyglanduläres Syndrom Typ 1 häufig assoziiert mit Hypoparathyreodismus, chronischer muköser Kandidose und anderen Autoimmunerkrankungen
	autoimmun polyglanduläres Syndrom Typ 2 häufig assoziiert mit Befall der Schilddrüse, einem Diabetes mellitus Typ I und anderen Autoimmunerkrankungen
	isolierter autoimmune Adrenatitis
<b>infektiös</b>	Tuberkulose
	Mykose Adrenatitis
<b>genetisch</b>	AIDS (Aquired immune deficiency syndrom)
	Adrenoleukodystrophyie
	congenitale adrenale Hyperplasie (Hydroxylaseinsuffizienzen)
	familiäre Glukokortikoidinsuffizienz
	Allgrove Syndrom
<b>sonstige</b>	Kearns-Sayre Syndrom
	Infiltration
	Hämorrhagie
	Thrombosen
	Iatrogen z.b. bilaterale Adrenalektomie, Etomidate, Ketoconazol

## Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Die sekundären Nebenniereninsuffizienzen haben eine geschätzte Prävalenz von 150-280 pro Million. Auch hier sind Frauen häufiger betroffen. Der Peak bezüglich des Erstdiagnosealters liegt in der sechsten Lebensdekade. [12]

Bei der sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz ist die Nebennierenrinde intakt. Die Ursache dieser Erkrankung liegt im Hypophysen-Hypothalamus-Bereich. [10][12] Dadurch kommt es zu einer verminderten Ausschüttung des nebennierenrindenstimulierenden ACTH bzw. des CRHs.

Die häufigsten Ursachen der sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Ursachen der sekundären Nebenniereninsuffizienz[10]

Ursachen der sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz
Hypophysentumor oder -metastase
Operation oder Radiatio
Craniopharyngeom
Lymphatische Hypophysitis
Sarkoidose
Histiozytose X
Hypothalamustumor
Empty sella Syndrom
Langzeit-Glukokortikoidtherapie (potentiell reversibel)
Sheehan Syndrom
Nekrose oder Hämorrhagie
Traumatisch

### Primäre und sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Beide Formen der Nebenniereninsuffizienzen haben eine erhöhte Mortalität zur Folge, hauptsächlich infolge von Infekten, kardiovaskulären und respiratorischen Krankheiten. [12] Außerdem wird durch die Erkrankung auch die krankheitsbezogene Lebensqualität reduziert, was die Zahl der Patienten, die eine Arbeitsunfähigkeitsrente beziehen, um das zwei- bis dreifache erhöht. [12] Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer guten DosisEinstellung der Hormonersatztherapie. Eine genauere Analyse der bestehenden Problematik wird in Kapitel 1.4 dargelegt.

#### 1.2.2 Klinik

Die Nebennierenrindeninsuffizienz präsentiert sich meist mit unspezifischen Symptomen, [13] weswegen sie häufig erst sehr spät oder durch das Auftreten einer lebensbedrohlichen, krisenhaften Entgleisung diagnostiziert wird. [11] Dies ist bei etwa jedem zweiten Patienten der Fall. [13]

Die wichtigsten klinischen Symptome sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Klinik der primären und sekundären Nebennierenrindeninsuffizienzen[10][11]

---

<b>Klinik der Nebenniereninsuffizienzen</b>
<b>Primäre und sekundäre Insuffizienz</b>
Müdigkeit, Schwäche, depressive Verstimmungen, Anorexie, Gewichtsverlust
Schwindel, orthostatische Hypotonie
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
Hyponatriämie, Hypoglykämie, leichte normozytäre Anämie. Lymphozytose, Eosinophilie
Salzhunger
<b>Primäre Insuffizienz</b>
Hyperpigmentation (besonders an Orten mit hoher mechanischer Belastung)
Hyperkaliämie
Vitiligo
Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen
zentralnervöse Symptome (bei Adrenomyeloneuropathie)
Langsame Erholung nach Erkrankungen oder Operationen
<b>Sekundäre Insuffizienz</b>
blasse Haut ohne ausgeprägte Anämie
Amenorrhoe, Libido- und Potenzverlust
spärliche Achsel- und Schambehaarung
kleine Hoden
sekundärer Hypothyreodismus
Präpubertäres Wachstumsdefizit, verspätete Pubertät
Kopfschmerzen, visuelle Einschränkungen
Diabetes insipidus

---

Ein Mangel an DHEA wird bei weiblichen Erkrankten als Ursache für eine trockene Haut, Libidoverlust und verminderte Schambehaarung gesehen. Sowohl die abdominalen Beschwerden als auch die Übelkeit, die posturale Hypotonie und die Elektrolytverschiebungen werden dem Mangel an Mineralokortikoiden zugeschrieben. [1]

Ein für die sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz typisches Symptom ist die Hyperpigmentierung der Haut. Diese kommt durch eine Überstimulation der Hypophyse zustande, da der hemmende Einfluss des Cortisols über den negativen Feedbackmechanismus fehlt. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung des ACTH. Dieses wird aus dem Vorgängerhormon Proopiomelanocortins gebildet, als weiteres Spaltprodukt entstehen

Melanozyten stimulierende Hormone (MSH) [1][11], die u.a. die Pigmentbildung der Hautzellen stimulieren.

Viele Beschwerden, über die Patienten mit Nebenniereninsuffizienz häufig klagen, überschneiden sich mit Krankheitsbildern aus anderen medizinischen Fachbereichen, was eine Diagnose erschweren kann. [13][1] Die Symptome einer Nebennierenrindeninsuffizienz können der einer Depression oder einer Anorexia nervosa ähneln. [10]

Dies mag auch ein Grund dafür sein, dass 50 % der Patienten länger als ein Jahr unter diesen Beschwerden leiden und mehr als drei Ärzte konsultieren, bevor die Erstdiagnose einer Nebenniereninsuffizienz gestellt wird. [12][1] Eine Studie in Nordamerika, welche in der National Adrenal Diseases Foundation 1997 publiziert wurde, zeigte eine bessere Diagnoserate bei den dortigen Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz im Vergleich zu den oben genannten Daten. Dieser Unterschied impliziert u.a. die Wichtigkeit einer guten Schulung medizinischen Personals im Umgang mit dieser endokrinologischen Erkrankung. Die Relevanz einer raschen Diagnosestellung zeigt sich auch darin, dass Patienten, die zeitlich früher richtig diagnostiziert wurden, eine bessere Lebensqualität aufwiesen, weniger an Ängstlichkeit litten und seltener über Beschwerden wie Magen-, Darm- und Herzprobleme klagten. [16]

### 1.2.3 Diagnostik

Die Diagnosesicherung sollte bei einem Verdacht auf eine Nebennierenrindeninsuffizienz im Akutfall niemals die Therapie verzögern. [1]

Folgende Auffälligkeiten können zu dem Verdacht einer Nebennierenrindeninsuffizienz führen: Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Azidose, erhöhte Plasmareninkonzentration, Hypoglykämie, selten eine Hyperkalziämie, milde normozytische Anämie, Lymphozytose und eine milde Eosinophilie. [10] Eine Zusammenfassung der wichtigsten Diagnosemöglichkeiten findet sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Diagnostik der Nebenniereninsuffizienzen [12][10]

Test	Durchführung	Gesicherte Diagnose	Verdachtsdiagnose
Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz			
Morgencortisol	zwischen 7-9 Uhr	<165nmol/l und	Cortison < 300 nmol/l
MorgenACTH	zwischen 7-9 Uhr	>22 pmol/l	
Standard short Corticotropin test	Serumcortisol 0 und 30 oder 60 min nach 250 µg iv ACTH	Peak Cortisol < 500 nmol/l	
Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz			
Morgencortisol	zwischen 7-9 Uhr	<100nmol/l	Cortison > 100 nmol/l oder < 500 nmol/l
MorgenACTH	zwischen 7-9 Uhr		< 11 pmol/l
Standard short Corticotropintest	Serumcortisol 0 und 30 oder 60 min nach 250 µg iv ACTH	Peak Cortisol < 500 nmol/l	Peak Cortisol < 600 nmol/l
Insulin Toleranz Test	Serum Glukose und Cortisol 0, 15, 30, 45, 60 und 90 min nach i.v. Insulin von 0,1-0,15 U/kg	Peak Cortisol < 500 nmol/l	Peak Cortisol < 550 nmol/l
Short Metyrapone Test	Plasma 11-deoxycortisol und Plasmakortikotropin um 8 Uhr, nach mitternächtlicher Gabe von 30 mg Metapyron/kg	11-Deoxycortisol < 200 nmol/l und Cortisol < 230 nmol/l	
Weitere Fragestellungen			
Bildgebung	CT oder MRT der Nebennieren bzw. Hypophysenregion bei besonderer Fragestellung		
Bluttestung	Antikörper gegen die 21-Hydroxylase, Serumkonzentration der langkettigen Fettsäuren		

Aufgrund der großen Variation der Cortisolspiegel im Tagesverlauf sind einzelne Cortisolbestimmungen wenig sensitiv. Ein Morgencortisolwert von > 500 nmol/l schließt eine Nebennierenrindeninsuffizienz aus. Der Standard-Test bei der Diagnostik der Nebenniereninsuffizienz ist der ACTH-Stimulationstest (Synacthen-Test oder Cosyntropin-Test). Hierbei wird Cortisol 60 min nach Gabe einer supraphysiologischen Dosis synthetischen ACTHs (1-24ACTH) bestimmt. Ein Cortisolwert > 20 µg/dl gilt dabei als regelrechter Cortisolanstieg. Falsch negative Testergebnisse kommen jedoch regelmäßig

insbesondere bei sekundärer Nebenniereninsuffizienz mit nur mildem ACTH Mangel vor. (Bancoss et al Lancet Diabetes endocrinol 2015). Der Insulin-Toleranztest gilt nur als valide durchgeführt, wenn eine symptomatische Hypoglykämie ( $< 2,2$  nmol/l) ausgelöst wurde. Kontraindikationen für den Insulin-Toleranztest sind Krampfleiden, cerebrovaskuläre oder kardiovaskuläre Erkrankungen. Bei Patienten mit einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz erreicht man durch den ACTH- Stimulationstest meist nicht oder nur gering ansteigende Cortisolwerte im Serum, da bereits eine maximale Ausschüttung durch das endogene ACTH erreicht ist. [12] Der Short Metyrapone Test ist sensitiver für Patienten mit milden sekundären Nebennierenrindeninsuffizienzen, wenn sowohl das Cortisol im Serum als auch das 11-Deoxycortisol gemessen werden. [10]

Die Diagnose einer Nebennierenrindeninsuffizienz sollte auch bei hypothyreoten Patienten erwogen werden, deren Befinden sich nach Beginn einer Therapie mit Thyroxin verschlechtert, und bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I, die im Verlauf häufige unerklärbare Hypoglykämien zeigen. [13] Nach einer Operation an der Hypophyse/Hypothalamus sollten die Patienten nach 4-6 Wochen auf hormonelle Insuffizienzen getestet werden. [12]

Trotz der vielfältigen Möglichkeiten werden nicht alle Patienten richtig diagnostiziert. Deshalb ist auch die klinische Beurteilung sehr wichtig. Sollte der Patient trotz negativer Tests unter persistierenden Beschwerden leiden, sollte eine Reevaluation der Befunde angedacht werden. [12]

Für die differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Nebenniereninsuffizienz erfolgt die zusätzliche Bestimmung des Plasma-ACTH. Findet sich ein erhöhter Plasma-ACTH-Wert, ist von einer primären Nebenniereninsuffizienz auszugehen. Neben dem Ausfall der Glucocorticoidsynthese findet sich ein Ausfall der Mineralokortikoidsynthese, sodass es zusätzlich zu einem Aldosteronmangel kommt mit konsekutiv erhöhtem Reninwert. Bei sekundärer Nebenniereninsuffizienz finden sich niedrignormale oder erniedrigte ACTH Werte.

#### 1.2.4 Therapie

##### Glukokortikoidsubstitution

Die physiologische Cortisolproduktion liegt laut einiger Studien beim Gesunden zwischen 5 und 10 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Dies würde einer täglichen oralen Substitutionsdosis zwischen 15 und 25 mg Hydrocortison entsprechen. [12] Da es aber individuelle Unterschiede



zum Beispiel in der Metabolisierung und der Glucocorticoid-Sensitivität gibt, muss die Glucocorticoidsubstitution auf jeden Patienten individuell abgestimmt werden. [11]

Die orale Substitutionstherapie der chronischen Nebennierenrindeninsuffizienz besteht meist aus zwei bis drei Einzeldosen Hydrocortison pro Tag. [12] Im Versuch, die physiologische Cortisolausschüttung in gesunden Individuen nachzuahmen, wird dem Patienten am Morgen, zur Zeit der physiologisch höchsten Cortisolausschüttung, die Hälfte bis zwei Drittel der täglichen Gesamtdosis verabreicht. [1] Bei einer Aufteilung der Gesamttagesdosis in zwei Einzeldosen sollte die Einnahme der letzten Dosis etwa sechs bis acht Stunden nach Einnahme der ersten erfolgen, [1] da es nach einer unphysiologischen Konzentrationsspitze des Cortisols etwa fünf bis sieben Stunden nach der Einnahme zu einem zügigen Abfall unter einen Wert von 100 nmol/l kommt. [1]

Eine Aufteilung der Gesamttagesdosis in drei Einzeldosen erscheint vor allem bei Patienten sinnvoll, die sich besonders abends einer verstärkten körperlichen und geistigen Belastung ausgesetzt sehen, so zum Beispiel Schichtarbeiter im Spät- oder Nachtdienst. [17] Eine einheitliche Datenlage, ob Patienten zwei oder drei Einzeldosen einnehmen sollten, existiert bis dato noch nicht. Die Studienlage zeigt etwas widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich Dosisaufteilung und Lebensqualität. [12][18]

Eine weitere Möglichkeit innerhalb der oralen Substitutionstherapie besteht in der Gabe von langwirkenden Glukokortikoiden wie Prednison, sehr selten auch Dexamethason. Ein Vorteil besteht darin, dass sie aufgrund ihrer längeren Wirksamkeit nur einmal pro Tag eingenommen werden müssen. [13] Ein Nachteil besteht in einer nicht gewollt hohen Konzentration in der Nacht, wenn die Cortisonkonzentration eigentlich physiologisch abfallen sollte. [12]

Um das Risiko von Nebenwirkungen aufgrund einer Überdosierung von Hydrocortison, wie Gewichtszunahme, Glukoseintoleranz, Hypertonie, Proteinkatabolismus, Osteoporose und aseptische Knochennekrosen, zu vermeiden, ist es wichtig, eine möglichst geringe Cortisondosis zu wählen. Auf der anderen Seite ist auch eine Unterdosierung nicht gewünscht, da sich dadurch die Beschwerden der Patienten, wie persönliches Wohlbefinden, posturale Hypotonie oder im schlimmsten Fall eine krisenhafte Entgleisung, verschlechtern. [11]

Zur Ermittlung der optimalen Substitutionsdosis hat sich eine Orientierung am subjektiven Befinden der Patienten am sinnvollsten erwiesen. [13]

### Mineralokortikoidsubstitution

Als Standard für die Mineralokortikoidsubstitution gilt das Fludrocortison, dessen Dosis meist zwischen 50 und 200 µg täglich liegt. [11] Eingenommen wird es als Einmaldosis am

Morgen. Eine Überprüfung der Therapie ist durch regelmäßige Blutdruckmessung, Bestimmung der Elektrolyte und der Plasma-Renin Aktivität gut zu leisten. [12] Klinische Symptome wie Hypertonie und Knöchelödeme weisen auf eine zu hohe Fludrocortison-Dosis hin, während Salzhunger, posturale Hypotonie und Hyperkaliämie auf eine zu niedrige Dosis hinweisen. [13]

### Dehydroepiandrosteron (DHEA)

Die Möglichkeit einer Substitutionstherapie mit DHEA in einer Dosis von 25-50 mg pro Tag sollte bei weiblichen Patientinnen bedacht werden. [11] Besonders Patientinnen, die sich trotz optimaler Einstellung der übrigen Hormondosen noch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt fühlen, könnten von dieser Therapie profitieren. [12]

Ein wichtiger Punkt einer optimalen Therapie besteht in regelmäßigen Patientenschulungen, in die auch verantwortliche Familienangehörige miteinbezogen werden sollten. [13] Es sollte darüber aufgeklärt werden, dass die Patienten in Situationen mit erhöhtem Cortisolbedarf eine eigenständige Dosiserhöhung durchführen sollen. So ist es wichtig, während einer akuten Erkrankung wie Erkältung, bei erhöhter körperlicher Aktivität, psychischer Belastung oder kleineren operativen Eingriffen die normale Dosis kurzzeitig zu verdoppeln bzw. zu verdreifachen. [13] Auch während einer Schwangerschaft sollte besonders im dritten Trimester und um die Geburt eine Dosiserhöhung stattfinden. [12] In schweren Krankheitsfällen, wie Diarrhoe, Erbrechen oder größeren chirurgischen Eingriffen, sollte die Cortisonsubstitution intravenös erfolgen. [13]

Die Einnahme bestimmter Medikamente, wie zum Beispiel Rifampicin, Phenobarbiturate und Phenytoin bzw. auch eine Hyperthyreose, erhöhen den Metabolismus des Cortisols, weshalb hier eine Erhöhung der oralen Dosis durchgeführt werden sollte. [13][12]

## **1.3 Behandlungsstandard der akuten Nebennierenkrise**

### 1.3.1 Die akute krisenhafte Entgleisung

Eine akute Nebennierenkrise ist auch im einundzwanzigsten Jahrhundert noch eine mögliche Todesursache bei Patienten mit nicht diagnostizierter bzw. untersubstituierter Nebennierenrindeninsuffizienz. [3] Auch Patienten mit einer adäquaten Substitutionstherapie können eine akute Nebennierenkrise erleiden. Daten zeigen, dass mindestens die Hälfte der Patienten mit einer NNRI in ihrer Anamnese mindestens eine NNK erlitten haben. [19] TNF  $\alpha$  wird als ein wichtiger Faktor in der Entstehung und der Problematik der NNK angesehen. In

gesunden Individuen supprimiert eine erhöhte Cortisolkonzentration die Ausschüttung und Wirkung von TNF  $\alpha$ . Bei Patienten mit einer NNRI kommt es somit zu einer verstärkten Wirkung der durch den Nekrosefaktor vermittelten Effekte. [8] Außerdem gibt es Hinweise, dass eine erhöhte Konzentration von TNF  $\alpha$  die Funktion der Glukokortikoidrezeptoren vermindern. Dadurch soll es zu einer gewissen Resistenz gegen Glukokortikoide kommen. [8] Bei Menschen mit intakter Cortisolproduktion kommt es in Stresssituationen zu einer vermehrten Ausschüttung von Cortisol, was bei Patienten mit einer Nebennierenrindeninsuffizienz nicht erfolgen kann und von außen durch die Erhöhung der Glukokortikoiddosis imitiert werden muss. [20]

Obwohl sich zu Beginn einer NNK eher unspezifische Symptome zeigen, können diese ohne adäquate Behandlung zum Koma und Tod des betroffenen Patienten führen. Deshalb ist es essentiell, den Patienten und deren Angehörigen eine regelmäßige Aufklärung und eine Notfallausrüstung zukommen zu lassen, um eine möglichst frühzeitige Intervention gewährleisten zu können. Auch die Identifizierung der Risikofaktoren ist aufgrund der möglichen lebensbedrohlichen Entgleisungen essentiell. [21] In den bislang durchgeführten, retrospektiven Studien wurden v.a. gastrointestinale Infektionen und andere Infektionen als Auslösefaktor identifiziert. [20]

In einer Studie an 53 Patienten mit chronischer Nebennierenrindeninsuffizienz, die einen Zeitraum von 511 Patientenjahren mit medikamentöser Ersatztherapie repräsentieren, zeigte sich ein Risiko von 3,3 % aufgrund der Nebennierenrindeninsuffizienz eine stationäre Intervention zu benötigen. [12] Das Risiko, eine Nebennierenkrise zu erleiden, ist bei Patienten mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz (3,8 % gegen 2,5 %), weiblichen Geschlechts (4,4 % gegen 1,6 %), bei Patienten, die unter einem polyglandulären Syndrom leiden, und bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind, signifikant höher. [1][12]

Die bislang größte Untersuchung der Hintergründe von NNK bei Patienten mit Morbus Addison wurde anhand einer Briefumfrage der britischen Selbsthilfegruppe für Morbus Addison durchgeführt. Dabei wurden 2003 841 Patienten aus Großbritannien, Kanada, Australien und Neuseeland und 2006 261 Patienten aus Großbritannien kontaktiert. Laut dieser Studien ereigneten sich mehr als zwei Drittel der Nebennierenkrisen zuhause. Dennoch nutzte nur ein geringer Prozentsatz (12 %) der Patienten, die innerhalb der 12 Monate des Beobachtungszeitraumes eine NNK erlitten, Selbstinjektionen, um sich eigenständig zu behandeln. Weitere 17% erhielten eine Injektion durch den Lebensgefährten, den Nachbarn oder einen Bekannten und über zwei Drittel der Patienten verließen sich auf medizinisches Fachpersonal. [3] Deswegen sollten alle Patienten und deren Familienmitglieder regelmäßige

Trainingskurse erhalten, in denen sie Präventionsstrategien und Informationen über die richtige Glukokortikoiddosis in Stresssituationen, siehe Kapitel 1.2.4, erhalten. Der wichtigste Faktor in der Prävention der Nebennierenkrisen ist die Aufklärung des Patienten und dessen Umfeld. [22] Als hilfreich erwies sich auch ein Kontakt der Betroffenen zu Selbsthilfegruppen, die wichtige Informationen zur Verfügung stellen. Sinnvoll erscheint es ebenfalls den Patienten eine Notfallkarte oder –armband auszustellen, worauf die Notwendigkeit einer Steroidtherapie für den Fall, dass der Patient dies nicht mehr eigenständig angeben kann, vermerkt ist. Ein Notfallset mit Hydrocortison zur Selbstinjektion sollte bei geeigneten Patienten ebenfalls zur Verfügung gestellt werden. [1][23] In der Studie aus Großbritannien benötigten 8% der Befragten aufgrund einer NNK eine Krankenhausbehandlung innerhalb der vergangenen 12 Monate. Die Hauptauslösefaktoren waren gastrointestinale Infektionen. Begleitende Erkrankungen wie Diabetes 1 und 2, Asthma und prämaturne Ovarialinsuffizienz waren mit einer erhöhten Frequenz der NNK assoziiert. Eine signifikante Abhängigkeit vom BMI und eines begleitenden Hypothyreoidismus konnte nicht gefunden werden. [3]

Reisch et al. untersuchten die Inzidenz und die Ursachen einer NNK in einer Gruppe von 122 Erwachsenen mit einer kongenitalen Hyperplasie der Nebennieren infolge eines 21-Hydroxylasemangels. Anhand der Patientenakten und eines spezifischen Fragebogens konnten retrospektiv eine Häufigkeit von 4,9 und 5,8 Krisen/100 Patientenjahren erhoben werden. Die Hauptursachen waren gastrointestinale Infektionen (36%) und Salzverlustkrise (22%). In dieser speziellen Patientengruppe traten die NNK hauptsächlich in der Kindheit und der Pubertät auf. [15] In einer retrospektiven Analyse der Krankenakten von 137 Patienten mit primärer und sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz zeigte sich, dass bei 29% dieser Patienten mindestens eine NNK aufgetreten war. [21] Psychische Störungen und unbehandelter Hypogonadismus wurden in dieser Studie als Risikofaktoren gefunden.

In einer eigenen Studie der Universitätsklinik Würzburg wurden 444 Patienten mit primärer und sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz retrospektiv betrachtet. Hier fanden sich ähnliche Resultate wie in den britischen Studien von 2003 und 2006. NNK traten mit einer Frequenz von 6,3 Krisen/100 Patientenjahren auf. Hauptauslösefaktor waren erneut gastrointestinale Erkrankungen und Fieber. Es waren jedoch auch plötzliche, nicht erklärbare NNK dokumentiert. Die Patienten, die an einer primären Nebennierenrindenerkrankung litten, hatten dabei ein erhöhtes Risiko. Auch nicht-endokrinologische Begleiterkrankungen bei Patienten mit primärer Nebennierenrindenerkrankung und weiblichen Geschlechts sowie

Diabetes insipidus bei sekundärer Nebennierenrindenerkrankung waren weitere Risikofaktoren. [24]

Aufgrund der in letzter Zeit gewollten Dosisreduktion, um sekundäre Komplikationen einer übermäßigen Cortisonsubstitution wie Diabetes und Osteoporose zu reduzieren, sind die Patienten heutzutage einem höheren Risiko für das Auftreten von krisenhaften Entgleisungen ausgesetzt. Dieses höhere Risiko erklärt sich durch eine geringere Menge an zirkulierendem Cortisol, welches im Bedarfsfall fehlt. [3] Jedoch zeigen sich auch Hinweise, dass eine dauerhaft hohe Cortisondosis ebenfalls kontraproduktiv ist, da dies die Anfälligkeit für Infektionen und dadurch die Wahrscheinlichkeit einer NNK erhöhen kann. [8]

Klinisch zeigt sich eine akute Nebennierenrindeninsuffizienz typischerweise mit einer schweren Hypotonie oder einem hypovolämischen Schock, begleitet von Erbrechen, Schwindel, abdominaler Abwehrspannung und manchmal sogar mit neurologischen Affektionen bis hin zum Koma. [1] Ursache für den hypotensiven Schock ist hauptsächlich der Mineralokortikoidmangel. Dadurch resultieren die Unfähigkeit der Niere, das Natrium im Urin zu retinieren, und die Dehydratation. Ebenfalls eine Rolle könnten die erniedrigte Reninproduktion, das erniedrigte Ansprechen der Gefäße auf Norepinephrin und Angiotensin II und die erhöhte Prostazyklinproduktion spielen. [11] Diese Hypotonie zeigt sich in der Behandlung katecholamin-resistent. [10] Bei Kindern resultiert die akute Nebennierenrindeninsuffizienz häufig in einer Hypoglykämie, die Krampfanfälle und dauerhafte Hirnschäden verursachen kann. [1]

Da zu den oben genannten Beschwerden auch häufig Fieber als Symptom hinzukommt, wird die Klinik der Nebennierenrindeninsuffizienz oft als akutes Abdomen missgedeutet. [12]

Ebenfalls kann auch die Hyponatriämie, die bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz auftritt, lebensbedrohlich sein, da sie zu deliranten Zuständen und Krampfanfällen bis hin zum Koma führen kann. Diese Patienten zeigen ein schlechtes Ansprechen auf Kochsalzinfusionen, reagieren aber schnell auf eine Hydrocortisongabe. [10] Bei einer katecholaminresistenten Hypotonie sollte stets auch an die Möglichkeit einer NNK gedacht werden. [10]

Wie oben erwähnt, wird eine akute Nebennierenkrise am häufigsten durch Erbrechen und/oder Diarrhoe getriggert, da dies die gastrale Aufnahme des Cortisons vermindert. Aufgrund dieser Tatsache sollte jede Episode von Diarrhoe oder Erbrechen als potentiell lebensgefährlich für die Patientenpopulation, die auf eine Steroidersatztherapie angewiesen ist, angesehen werden.

Retrospektive Analysen zeigten eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit primärer und sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz. [2][25][5][26] In einer norwegischen Studie konnte die Störung der Nebenniere in 15 % als Todesursache bei 130 verstorbenen Patienten mit einer NNRI nachgewiesen werden. [25] Auch in zwei schwedischen retrospektiven Analysen von Patientendaten mit einer NNRI konnten 12,6% und 8,3% der beobachteten Todesfälle einer „endokrinologischen Ursache“ zugeschrieben werden. [2][5] Das relative Risiko, an einer Infektionskrankheit zu versterben, war besonders hoch. Diese Erkrankungen sind bekannt dafür, ein Risiko für eine NNK zu sein. [26] Vergleichbare Ergebnisse zeigten auch für Patienten mit einer sekundären Nebennierenerkrankung eine Standardmortalitätsrate, an einer Infektion zu versterben, von 8,9 (95 % Konfidenzintervall 4,7-15,2). Diese Daten zeigen, dass NNK das Mortalitätsrisiko erhöhen und wie wichtig es deshalb ist, die Umstände einer NNK und deren Ursachen besser zu verstehen und die Prävention und die Behandlungsstandards zu verbessern.

Neben der oben beschriebenen Dosisanpassungen in Stresssituationen sind weitere Strategien in der Prävention von Nebennierenkrisen, wie die Vermeidung einer Grippeerkrankung durch Impfung und die Prävention einer Dehydratation im Sommer durch das Anpassen der Mineralokortikoidtherapie bei heißem Wetter, möglich. [3] Viele Nebennierenkrisen entstehen aufgrund einer Dosisreduktion der Glukokortikoidtherapie bzw. einer nicht angemessenen Dosisanpassung in Stresssituationen durch den Patienten oder auch die behandelnden Ärzte. [1]

Daten über die Inzidenz, die Risikofaktoren und das Outcome einer NNK sind begrenzt. In einem kürzlich veröffentlichten Bericht über Patienten, die aufgrund eines Cushingsyndroms eine bilaterale Adrenalektomie erhielten, war die mittlere Rate der Patienten, die mindestens eine NNK seit der Adrenalektomie erlitten, 28 %. Der Mittelwert der NNK lag bei 9,3 (Konfidenzintervall 1-29) pro 100 Patientenjahre. [27]

### 1.3.2 Akute Intervention

Ohne eine angemessene Therapie der akuten Nebennierenrindeninsuffizienz führt der hypovolämische Schock zum Koma und schließlich zum Tod. [11]

Deshalb sollte eine Diagnosestellung bzw. –sicherung keinesfalls eine Therapie verzögern. Vor Therapiebeginn sollte eine Blutabnahme für die spätere Diagnose durchgeführt werden. Ein Problem der späteren Blutuntersuchung ist jedoch, dass ein normaler Plasmacortisolwert eine Nebennierenrindeninsuffizienz bei schwerkranken Patienten nicht ausschließt. In einer Studie wurde festgestellt, dass bei Patienten mit Sepsis oder Trauma, die in der Folge eine

intensivmedizinische Versorgung benötigten, ein Plasmacortisolwert von mehr als 700 nmol/l eine Nebennierenrindeninsuffizienz wahrscheinlich ausschließt. Ein sicherer Cut off Wert existiert jedoch nicht. [10] Desweiteren sollte die Blutprobe nach dem Plasma ACTH, dem Serum Aldosteron und der Plasma-Renin-Aktivität untersucht werden. Ein Mineralokortikoidmangel bei einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz zeigt sich durch einen niedrigen Aldosteronwert und eine gleichzeitig erhöhte Plasma-Renin-Aktivität. Das DHEA Sulfat im Serum kann ergänzend bestimmt werden und ist bei Nebenniereninsuffizienz normalerweise sehr niedrig, sinkt jedoch physiologisch auch im Alter zunehmend ab. [1] Bei schwer kranken Patienten ist die HPA-Achse stark aktiviert. Desweiteren zeigt sich, dass Patienten auf der Intensivstation weniger sensitiv auf eine Dexamethasonsuppression ansprechen und höhere Werte von ACTH und der Cortisolkonzentration nach einer Injektion von CRH zeigen. Die Cortisolkonzentrationen korrelieren mit Einteilungen nach dem Schweregrad der Erkrankung und sind bei Patienten mit der höchsten Mortalitätsrate am höchsten. [12]

In der Behandlung einer akuten Nebennierenkrise sollte dem Patienten initial eine sofortige intravenöse Gabe von 100 mg Hydrocortison verabreicht werden. Im Anschluss sollte der Patient an einen Hydrocortisonperfusor mit 100-200 mg über 24 Stunden angehängt werden. Mit einer Therapie von 50 mg Hydrocortison oder mehr pro Tag kann eine gleichzeitige Therapie mit Mineralokortikoiden bei Patienten mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz reduziert werden. Hydrocortison wirkt bei dieser Dosierung nämlich äquivalent wie 0,1 mg Fludrocortison. [12]

Um einer Hypotonie entgegenzuwirken, sollten dem Patienten großzügige Volumenmengen von 0,9 %iger Kochsalzlösung, zugeführt werden. [11] Solange der auslösende Faktor noch vorhanden ist, kann die Glukokortikoidgabe auch intravenös über mehrere Tage fortgeführt werden und nach Besserung der Beschwerden und der Ursache wieder auf eine orale Dosis umgestellt und anschließend wieder schrittweise reduziert werden. [11] Auch die zugrunde liegende Ursache, zum Beispiel eine Infektion, sollte identifiziert und mitbehandelt werden. [13]

#### **1.4 Problematik der Erkrankung**

Neben den schon in obenstehenden Kapiteln aufgeführten Problemen zeigen sich trotz einiger guter Therapieregime häufig auftretende Probleme, die mit der Erkrankung der Nebenniere assoziiert sind.

#### 1.4.1 Lebensführung

Das aktuelle Regime der Hormonersatztherapie mit Glukokortikoiden und bei sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz mit Mineralokortikoiden kann lebensbedrohliche Entgleisungen des Gesundheitszustandes im Rahmen einer Nebennierenkrise verhindern oder zumindest reduzieren. Dennoch ergeben sich stärkere Hinweise dafür, dass die aktuell gültigen Empfehlungen für eine Hydrocortisonersatztherapie keine vollständige Verbesserung der subjektiven, krankheitsbezogenen Lebensqualität bringen, wobei bei dieser Einschränkung sowohl der physische als auch der mentale Gesundheitsscore beeinträchtigt wurde. Diese Entwicklung war größtenteils unabhängig von eventuell begleitenden endokrinologischen und nicht-endokrinologischen begleitenden Erkrankungen, sowie vom Alter und Geschlecht der betroffenen Patienten und von der Art der Nebennierenrindeninsuffizienz. Diese Beeinträchtigungen des subjektiven Gesundheitszustandes bilden sich in einer höheren Inzidenz für berufliche Wechsel und in verminderten Alltagsaktivitäten einhergehend mit der Diagnose einer Nebennierenrindeninsuffizienz ab. Ein hoher Prozentsatz der Patienten befand sich in keinem Arbeitsverhältnis und erhielt eine Arbeitsunfähigkeitsrente. [28]

#### 1.4.2 Mortalität

Vor der Verfügbarkeit des Hydrocortisons in den 1950er Jahren war die Einjahresüberlebensrate bei Patienten mit Morbus Addison 20 %. [2] Diese konnte, wie bereits erwähnt, deutlich verbessert werden. Dennoch erleben Patienten mit einer Nebennierenrindenerkrankung weiterhin Einschränkungen.

Die Mortalität von Patienten mit einer NNRI ist generell im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. Im Vergleich zu altersgerechten Vergleichskohorten weisen Patienten mit Hypopituitarismus noch immer eine erhöhte Mortalitätsrate auf. Als Todesursachen zeigten sich vor allem Gefäß- und Atemwegserkrankungen, aber auch die zugrunde liegende Nebennierenerkrankung, Tumore und Infektionen. [25] Das mediane Überleben nach Diagnosestellung ist 12,1 Jahre bei Männern und 10,1 Jahre bei Frauen, was eine schlechtere Überlebensrate bei weiblichen Patienten zeigt. Eine Verschlechterung der sogenannten standard mortality ratio erfolgte bei Patienten, die operativ behandelt wurden, mit einer unbehandelten Insuffizienz, mit einer Therapie mit Vasopressin und nach stattgefundener Radiatio. Bei letzterem zeigte sich besonders ein Anstieg in den cerebrovaskulären Todesursachen. In der Gruppe der Patienten mit Hypopituitarismus hatten Patienten mit Craniopharyngeom eine fast zehnfach höhere Mortalitätsrate. Der einzige endokrine Faktor,



der mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet war, ist eine unbehandelte Insuffizienz der gonadotropen Achse. Am gefährdetsten zeigten sich in einer Studie von Tomilson et al. Patienten, deren Diagnose vor dem 40. Lebensjahr gestellt wurde, Frauen und Patienten mit Craniopharyngeom als Hauptdiagnose. [6] Auch Diabetes mellitus scheint einen Einfluss auf die Mortalität zu besitzen. [2]

Die Studie von Premature Mortality in Patients with Addison`s disease, bergthorsdottir et.al. wies im Vergleich zu der nicht erkrankten Population eine zweifach höhere Mortalitätsrate nach, besonders durch tumoröse, kardiovaskuläre und infektiöse Erkrankungen. Die höchste Mortalitätsrate zeigte sich zeitlich nahe zur Hospitalisation und zur Primärdiagnose und wird wahrscheinlich durch eine inadäquate Hydrocortisonsubstitution verursacht. [2]

Das aktuelle Regime der Hormonersatztherapie mit Glukokortikoiden und bei sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz mit Mineralokortikoiden kann lebensbedrohliche Entgleisungen des Gesundheitszustandes im Rahmen einer Nebennierenkrise verhindern. Dennoch ergeben sich stärkere Hinweise darauf, dass die aktuell gültigen Empfehlungen für eine Hydrocortisonersatztherapie keine vollständige Verbesserung der subjektiven, krankheitsbezogenen Lebensqualität bringen, wobei bei dieser Einschränkung sowohl der physische als auch der mentale Gesundheitsscore beeinträchtigt wurde. Diese Entwicklung war größtenteils unabhängig von eventuell begleitenden endokrinologischen und nicht-endokrinologischen begleitenden Erkrankungen, sowie vom Alter und Geschlecht der betroffenen Patienten und von der Art der Nebennierenrindeninsuffizienz. Die Beeinträchtigungen des subjektiven Gesundheitszustandes bildet sich in einer höheren Inzidenz für berufliche Wechsel und in verminderten Alltagsaktivitäten einhergehend mit der Diagnose einer Nebennierenrindeninsuffizienz ab. Ein hoher Prozentsatz der Patienten befand sich in keinem Arbeitsverhältnis und erhielt eine Arbeitsunfähigkeitsrente. [28]

### **1.5 Problematik der aktuellen Studienlage**

Ein Problem der retrospektiven Analysen ist, dass sich aufgrund der ICD 10 Klassifikation nicht zwischen einer primären Nebenniereninsuffizienz und einer Nebennierenkrise unterscheiden lässt. [2] Ein weiteres Problem einiger Studien besteht darin, dass die Studienteilnehmer aufgrund der ICD 10 Klassifikation für die Studien ausgewählt werden. Eine Studie von Erichsen et al. zeigte, dass in einer Universitätsklinik nur 38 von 58 Patienten korrekt kodiert waren. [25] In einer Studie von Omori et al. könnte aufgrund der geringen Anzahl der Patienten mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz diese Gruppe unterrepräsentiert sein. [24]

In einer retrospektiv angelegten Studie ergeben sich einige Schwierigkeiten, die genauen Umstände der Nebennierenkrisen zu erfahren. So ist es nicht sicher, ob sich die Patienten an die exakte Anzahl stattgefundener Krisen und deren genaue Umstände sowie Auslösefaktoren und die genaueren Umstände erinnern. Desweiteren gestaltet es sich schwierig, Nebennierenkrisen als solche zu verifizieren. [24] In Bezug auf die Frage von Effekten einer Langzeittherapie mit Hydrocortison gibt es nur begrenzt Studien, die darüber hinaus nicht genug Studienteilnehmer eingeschlossen hatten, um diese Frage genau zu klären. [29]

Da viele Studien als Querschnittsstudien angelegt sind und die Patientenauswahl über spezialisierte endokrinologische Zentren und Praxen erfolgt, könnte es zu einer Bias in der Selektion der Patienten kommen. [16]

Eine weitere Problematik retrospektiver Analysen könnte sein, dass sich Patienten an mehrere Jahre zurückliegende NNK nur eingeschränkt erinnern könnten. Dies könnte sowohl dazu führen, dass Patienten von weniger NNK berichteten, als es tatsächlich gegeben hatte, als auch, dass sie sich an die genaueren Umstände nur unscharf erinnern könnten. Auf der anderen Seite könnten Patienten, die bislang keine NNK erlitten hatten, eher unmotiviert sein, an einer postalischen Befragung teilzunehmen. Diese zurückgeschickten Befragungsbögen könnten so zu einer Bias der erhobenen Daten führen. Außerdem ist die Genauigkeit der Daten bezüglich der erhobenen Mortalität durch die NNK fraglich. Auch kann bei retrospektiven Analysen die Qualität der Patientenaufklärung im Vorfeld der Untersuchung nicht einheitlich gesichert werden. Dies behindert die Interpretation der Auswertungen einer retrospektiven Studie.

## **2 Fragestellung**

Im Rahmen der Promotionsarbeit wurden prospektiv Daten über Patienten mit einer chronischen Nebennierenrindeninsuffizienz erfasst. Im Vergleich zu den meisten bis jetzt durchgeführten Studien wurde dabei besonderer Wert auf eine zeitnahe Befragung der Patienten besonders im Fall einer aufgetretenen Nebennierenkrise gelegt. So sollte sichergestellt werden, dass sich die Patienten genauer an die Ursachen und die Umstände einer Krise erinnerten.

Der Hauptaspekt dieser Arbeit war die Erfassung von Verschlechterungen des Allgemeinzustandes der Patienten im besonderen Hinblick auf die Inzidenz der krisenhaften Entgleisungen, deren Ursachen und Behandlung und möglicher Risikofaktoren.

Diese sekundären Aspekte wurden neben der Dokumentation allgemeiner krankheitsspezifischer Daten im Verlauf der Studie ebenfalls untersucht:

- Ausstattung mit Notfallausweisen und Medikation zur Akut-Behandlung
- Genereller Umgang mit Notfallsituationen und Einleitung von Präventivmaßnahmen
- krankheitsbedingte Fehltag am Arbeitsplatz sowie stationäre Krankenhausaufenthalte und deren Ursachen
- Subjektives Allgemeinbefinden

Ziel dieser Studie war es, die Häufigkeit akuter Verschlechterungen von Patienten mit chronischer Nebennierenrindeninsuffizienz zu erfassen. Die krisenhaften Ereignisse sollten hierbei besonders auch im Hinblick auf eventuell maßgebliche Ursachen und patienteneigener Bewältigungsstrategien betrachtet werden.

Auf den Fragebögen können die Patienten desweiteren eine eigenständig durchgeführte Erhöhung der oralen Cortisondosis und deren Gründe angeben. Auf diese Weise kann ein Vergleich zwischen den Patienten, die ihre Cortisondosis in Belastungssituationen selbständig erhöhten, und solchen, die keine Dosisanpassung durchführten, im Hinblick auf akute Verschlechterungen der Nebennierensituation gezogen werden. So kann im Rückkehrschluss auch eine grobe Übersicht über den Schulungsstand der Patienten hinsichtlich Dosiserhöhung und Krisenprävention gewonnen werden. Anhand der Erhebung der zugrunde liegenden Ursachen einer Dosiserhöhung können Situationen ausgewertet werden, in denen sich Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz durch ihre normale Tagesdosis Hydrocortison nicht ausreichend versorgt fühlen und deswegen auf eine Erhöhung der oralen Cortisondosis zurückgreifen.

Eine weitere Fragestellung ist der Zusammenhang zwischen Art der Cortisontherapie, der Lebensqualität und dem Auftreten krisenhafter Entgleisungen. In diesem Hinblick wurden auch weitere Hormonsubstitutionen wie DHEA- und Fludrocortisoneinnahme im Verlauf erhoben. Durch Erfragung anderer Hormonsubstitutionen konnte auch ein Überblick über die Versorgungslage und die Therapiestandards der Patienten gewonnen werden. Desweiteren wurde die Entwicklung der körperlichen Belastbarkeit innerhalb der zwei Jahre anhand einer Skala von 1 bis 5 untersucht, wobei 1 eine sehr gute körperliche Belastbarkeit und 5 eine sehr schlechte Belastbarkeit implizierten. Desweiteren wurde in der Auswertung ein Vergleich zwischen verschiedener befragter Werte und den dazugehörigen Zahlen der deutschen Gesamtbevölkerung gezogen. Diese wurden anhand der jeweiligen Jahreswerte des statistischen Bundesamtes (Homepage Destatis) bestimmt.

Durch regelmäßige Erfragung von Körpergröße und –gewicht wurde versucht, ein BMI-Profil über die zwei Jahre zu erstellen, um die Auswirkungen einer Langzeittherapie mit Glukokortikoiden auf eine eventuelle Gewichtszunahme zu untersuchen.

### **3 Patienten und Methoden**

#### **3.1 Studienteilnehmer**

##### **3.1.1 Patienten**

Die Kontaktaufnahme erfolgte auf postalischem Weg. Dafür wurden initial Patienten der Behandlungszentren der Universitätskliniken Würzburg, Berlin, Düsseldorf und München angeschrieben. Patienten, die durch andere Behandlungszentren oder Fachärzte betreut wurden, wurden über die jeweils behandelnden Ärzte angeschrieben. Desweiteren wurden ebenfalls Patienten über die deutschlandweit agierende Selbsthilfegruppe „Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.“ sowie deren Mitgliederzeitung Glandula, mit der Bitte um eine Kontaktaufnahme für interessierte Patienten, kontaktiert. Um ein geeignetes Patientenkollektiv zu erhalten, wurde die zugrunde liegende Diagnose einer chronischen Nebennierenrindeninsuffizienz anhand medizinischer Unterlagen verifiziert.

Die Studie wurde bei [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) registriert (registration No: NCT01184209). Desweiteren erfolgte die Prüfung durch die Ethikkommission der Universität Würzburg (Zulassungsnummer: WueAC 17/07).

##### **3.1.2 Einschlusskriterien**

Als Voraussetzung für eine Teilnahme an der Studie musste eine primäre oder sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz gesichert sein, deren Erstdiagnose mindestens 6 Monate vor Studienbeginn lag. Desweiteren mussten die Patienten bedingt durch ihre Erkrankung eine Hormonersatztherapie durchführen. Dem primären Anschreiben legten die Studienteilnehmer eine schriftliche Einverständniserklärung für die Teilnahme an der Studie bei, die ebenfalls als Voraussetzung für eine Teilnahme galt.

##### **3.1.3 Ausschlusskriterien**

Zu den Ausschlusskriterien gehörten Minderjährigkeit, ein Nebennierenrindenkarzinom und eine Glukokortikoidtherapie von mehr als 7,5 mg Prednisonäquivalent täglich, die somit oberhalb der Cushingschwelle lag.

## **3.2 Studienplan**

### **3.2.1 Patientenerstanschreiben**

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten erhielten zu Studienbeginn eine schriftliche Anleitung und Aufklärung über die Notwendigkeit einer Anpassung der Glukokortikoiddosis. In Fällen mit gering belastenden Situationen, wie grippale Infekte, sollte die generelle orale Dosis verdoppelt werden. In Fällen mit hohem Stresspotential, wie zum Beispiel Operationen, Unfälle oder Geburten, sollte das Cortison intravenös verabreicht werden. Auch wurden die Studienteilnehmer darauf hingewiesen, dass sie bei Durchfallerkrankungen und Erbrechen unverzüglich Kontakt zu einem medizinischen Notdienst aufnehmen sollten, um eine intravenöse Glukokortikoidbehandlung einzuleiten. Für den Fall, dass eine solche nicht zugänglich sei, wurden sie über die Möglichkeit einer Selbstbehandlung (eigenständige Injektionen mit Glukokortikoiden, rektale Gabe von Glukokortikoiden mittels Suppositorien) aufgeklärt. Dies erschien vor allem hinsichtlich einer besseren Prävention der Nebennierenkrisen als sinnvoll.

Desweiteren wurde ein Anschreiben an den behandelnden Hausarzt mitgeschickt, mit dem dieser über die Teilnahme seines Patienten an der Studie informiert wurde. Außerdem wurde der Arzt gebeten, im Fall einer auftretenden Nebennierenkrise ein zusätzliches Serumröhrchen zu asservieren und einzufrieren, das zu einem späteren Zeitpunkt an das Universitätsklinikum geschickt werden sollte. Aus diesem könnte zur Differentialdiagnose und Diagnosesicherung eine Bestimmung der Interleukine 1, 2, 6 und 8 und evtl. eine Virusserologie stattfinden.

Im Rahmen des Erstanschreibens für die Studierhebung wurde den Patienten ein Fragebogen, der sogenannte Ersterhebungsbogen, zugesandt, mit dem verschiedene krankheits- und patientenbezogene Daten erhoben wurden. Darunter fielen allgemeine Angaben über den Patienten und den behandelnden Arzt, die Größe und das Gewicht des Patienten, den Schulabschluss (Auswahlmöglichkeiten zwischen kein Abschluss, Hauptschulabschluss, Realschulabschluss, Abitur/Fachhochschulreife und Sonstiges als Freitext), sowie Art der Berufsausbildung oder Studium als Freitext. Auch wurde der aktuelle Stand der Berufstätigkeit erfragt (Auswahl zwischen ja, nein und berentet). Im Falle einer bestehenden Berufstätigkeit wurde die Art des Berufes als Freitext erfragt und ob der Patient im Schichtdienst tätig ist. Auch die Art (Auswahl zwischen primärer und sekundärer NNRI und unbekannt) und Ursache der Nebennierenerkrankung (Auswahl zwischen der autoimmunen Form (M. Addison), dem Sheehan-Syndrom, Hypophysenentzündung, Bestrahlung, Tuberkulose oder andere Infekte, Operation im Bereich Hirnanhangsdrüse/

Hypophyse, Entfernung beider Nebennierenrinden, Einblutung in den Nebennieren, unbekannt und Andere in Form eines Freitextes) und das Datum der Erstdiagnose (mit Monat- und Jahresangabe) wurden erhoben. Die aktuelle Substitutionstherapie mit Glucocorticoiden und anderen Hormonen wurde dokumentiert. Im Falle der Cortisonsubstitutionstherapie wurde die Art des Cortisons (Auswahl an verschiedenen Präparaten vorgegeben, sowie die Möglichkeit eines Freitextes gegeben), die genaue Uhrzeit und die entsprechende Dosis zu den Einnahmezeitpunkten, sowie die Gesamtdosis in mg mit einer Nachkommastelle erfasst. Die Patienten hatten die Möglichkeit, insgesamt vier Einnahmezeitpunkte zu dokumentieren. Im Falle einer Einnahme von Fludrocortison, DHEA und L-Thyroxin konnte ebenfalls die Tagesdosis in mg/ $\mu$ g angegeben werden. Bei der Medikation mit einem weiblichen Kontrazeptivum, einer weiblichen Hormonersatztherapie, Testosteron, Minirin und einem Wachstumshormon konnte nur die Einnahme, ohne die Dosis oder Präparatart, angegeben werden. Auch wurde erfragt, in welchen Situationen die Patienten ihre Cortisondosis erhöhen, wobei Mehrfachantworten möglich waren (Auswahl zwischen Fieber/Infekte, vor sportlicher Aktivität, bei beruflichem Stress, vor Operationen, nie und Andere in Form eines Freitextes). Außerdem wurde die Ausstattung mit einem Notfallausweis, einer Notfallausrüstung, wie z.B. Cortisonzäpfchen oder -spritze, und das subjektive Einschätzen der Einstellung des Cortisons als „gut“ oder „nicht gut“, erfragt. Im Falle, dass „nicht gut“ gewählt wurde, konnten die Patienten auswählen, ob sie die Dosis als zu hoch oder zu niedrig einschätzen würden. Die Patienten konnten subjektiv auf einer Skala von 1-5 selbst einschätzen, wie gut sie mit ihrer NNRI zurecht kommen. Wobei 1 für „sehr gut“ und 5 für „sehr schlecht“ steht. Auf der gleichen Skala konnten sie ihren generellen Gesundheitszustand und ihre körperliche Belastbarkeit einschätzen. Auch konnten die Patienten angeben, ob sie sich durch die NNRI in ihren Freizeitaktivitäten eingeschränkt fühlten (Auswahl zwischen: ja, nein und weiß nicht) und ebenso, ob sich durch ihre NNRI Änderungen in ihrer beruflichen Tätigkeit ergeben haben (Auswahl zwischen: ja, nein und weiß nicht). Wenn ja, konnten die Patienten die Art der Veränderung angeben. Dabei konnten sie auswählen zwischen: arbeite deshalb nicht mehr, reduzierte Stundenzahl, kein Schichtdienst mehr, Berufswechsel (diesen konnte sie in einem Freitext genauer angeben) und sonstiges (auch hier konnten die Patienten in einem Freitext nähere Angaben machen). Auch die vor Studienbeginn stattgefundenen Nebennierenkrisen wurden genauer analysiert. Als Definition der Nebennierenkrise im Ersterhebungsbogen galt eine plötzliche Verschlechterung des Gesundheitszustandes aufgrund der Nebennieren-Unterfunktion mit Krankenhausbehandlung und Cortisongabe in Form einer Spritze oder Infusion. Patienten konnten auswählen, ob eine NNK vor der Diagnosestellung der NNRI

aufgetreten war (Auswahl ja oder nein), außerdem konnte der Patient die Häufigkeit der notfallmäßigen Cortisongaben mittels Spritze oder Infusion nach Diagnosestellung angeben (Auswahl zwischen noch nie, einmal, zweimal, dreimal, viermal, fünfmal, sechsmal und häufiger, in diesem Fall konnten die Patienten mittels Freitext die Anzahl angeben). Die Situationen, die nach der Diagnosestellung ursächlich für die notfallmäßigen Cortisongaben waren, wurden erfragt. Eine Auswahl konnte getroffen werden zwischen: fieberhafter Infekt, Operationen, Vergessen des Cortisonpräparates, starke körperliche Aktivität, Unfall, Absetzen der Medikamente durch eigene Entscheidung, Absetzen der Medikamente durch einen Arzt, psychischer Stress, nicht bekannt, Harnwegsinfektion und sonstiges, in Form eines Freitextes. Die Patienten konnten angeben, ob weitere endokrinologische Erkrankungen bekannt sind. Falls ja, konnten sie wählen zwischen Hypo- und Hyperthyreose, Hypo- und Hyperparathyreodismus, Diabetes mellitus Typ 1 und 2, Diabetes insipidus, Wachstumshormonmangel, Testosteronmangel und Ovarialinsuffizienz (festgestellt vor der Menopause). Auch andere akute oder chronischen Erkrankungen konnten, falls vorhanden, angegeben werden (mittels Freitext). Es wurde erfragt, ob die Patienten aufgrund oben genannter Erkrankungen Cortisonpräparate einnehmen müssen. Falls ja, konnten die Patienten die Art der Erkrankung sowie Art und Dosierung der Cortisonmedikation als Freitext angeben. Auch andere Medikamente, die die Patienten einnahmen, konnten sie mittels Freitext angeben.

Da in der aktuellen Studie der Hauptfokus auf den prospektiven Teil gelegt wurde, werden die Angaben des Ersterhebungsbogens nur bedingt in der Auswertung der vorliegenden Arbeit verwendet. Die basalen Daten werden in beiden Studien ausgewertet. Die Ergebnisse des Ersterhebungsbogens werden in einer gesonderten Studienarbeit ausgewertet und diskutiert. Um für die in den Folgerhebungsbögen erhobenen Daten einen möglichst langen Beobachtungszeitraum zu gewährleisten, wurden einzelne Erhebungen der Ersterhebungsbögen in die Auswertungen eingeschlossen. Die verwendeten Daten aus den Ersterhebungsbögen sind somit Teil sowohl der vorliegenden Promotionsarbeit als auch einer weiteren Dissertation. [30]

### 3.2.2 Verlaufsfragebögen

Im Verlauf der folgenden zwei Jahre wurden die Studienteilnehmer in einer halbjährlichen Frequenz postalisch kontaktiert. Der Erhebungszeitraum lag in der Hauptsache zwischen 2008 und 2009, einige Patienten nahmen noch das Ende 2008 und den Beginn 2010 in die Datenerhebung mit auf. Die Anschreiben enthielten einen im Vergleich zum

Ersterhebungsbogen deutlich kürzeren Folgeerhebungsbogen (siehe Anhang, Abbildung 3, Abbildung 4 und Abbildung 5). Mit diesem zweiten Fragebogen wurden einige Aspekte im Verlauf dokumentiert. So wurden gezielt das Körpergewicht, die Größe, die aktuelle Beschäftigungssituation und die Anzahl der Fehltag am Arbeitsplatz erfragt. Auch die aktuelle Substitutionstherapie des Cortisons und anderer Hormone wurde dokumentiert. Im Falle der Cortisonsubstitutionstherapie wurde die Art des Cortisons (Auswahl an verschiedenen Präparaten vorgegeben, außerdem die Möglichkeit eines Freitextes gegeben), die genaue Uhrzeit und die entsprechende Dosis zu den Einnahmezeitpunkten, sowie die Gesamtdosis in mg mit einer Nachkommastelle erfasst. Die Patienten hatten die Möglichkeit, insgesamt vier Einnahmezeitpunkte zu dokumentieren. Im Falle einer Einnahme von Fludrocortison, DHEA und L-Thyroxin konnte ebenfalls die Tagesdosis in mg/ $\mu$ g angegeben werden. Bei der Medikation mit einem weiblichen Kontrazeptivum, einer weiblichen Hormonersatztherapie, Testosteron, Minirin und einem Wachstumshormon konnte nur die Einnahme, ohne die Dosis oder Präparatart, angegeben werden. Auch eine eventuell stattgefunden Cortisondosisanpassung innerhalb der letzten sechs Monate wurde erfragt. Falls eine solche stattgefunden hatte, konnten die Patienten aus einer Liste von vier Auslösern wählen (Auswahl zwischen Fieber/Infekte, beruflicher Stress, vor Operationen und vor sportlicher Betätigung) und hatten die Möglichkeit, andere Ursachen als Freitext anzugeben. Mehrfachantworten waren möglich. Ein besonderer Fokus wurde anhand des Folgeerhebungsbogen auf eine Verschlechterung der Nebennierenrindensituation innerhalb des Erhebungszeitraumes mit entsprechender Klinik gelegt. Die Patienten hatten dabei, sofern eine Verschlechterung vorgelegen hatte, die Möglichkeit aus einer Liste an Symptomen die betreffenden zu wählen, wie Schwäche, Übelkeit, Durchfall, starke Erschöpfung, Erbrechen, Unterzuckerung und Hypotonie. Desweiteren konnten in Form eines Freitextes weitere Symptome erfasst werden. Mehrfachantworten waren dabei möglich. Auch die daraufhin veranlasste Behandlung wurde erfragt. Dabei wurde die Art der Behandlung (keine Dosisanpassung, Erhöhung der oralen Dosis, Cortison-Zäpfchen oder intravenöse Gabe von Cortison) und die Behandlungsform (keine ärztliche Behandlung, ambulant, stationär oder Aufnahme auf einer Intensivstation) aufgeführt. Hier waren nur Einzelnennungen möglich. Sollte eine solche Verschlechterung stattgefunden haben, wurden deren Ursachen erfragt. Auch hier konnten die Patienten aus einer Liste vorgegebener Ursachen, wie fieberhafte Infekte, Operationen, Vergessen der Einnahme des Cortisonpräparats, Magen-Darm-Infekte, Unfall, starke körperliche Aktivität, Absetzen der Medikamente durch einen Arzt, Absetzen/Reduktion der Medikamente durch eigene Entscheidung, psychischer Stress,



Harnwegsinfekte und nicht bekannt, wählen. Außerdem hatten sie die Möglichkeit weitere Situationen mittels eines Freitextes zu beschreiben. Mehrfachantworten waren möglich. Desweiteren wurde die aktuelle subjektive Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit auf einer Skala zwischen 1 und 5 erfragt, wobei 1 „sehr gut“ bedeutet und 5 „sehr schlecht“. Auch stationäre Krankenhausaufenthalte, unabhängig von der Nebennierenrindenerkrankung wurden dokumentiert. Falls diese stattgefunden hatten, wurde der Grund dieser stationären Behandlung erfragt.

Insgesamt wurden jedem Studienteilnehmer im prospektiven Studienteil vier Fragebögen zugesandt.

### 3.2.3 Definition einer Nebennierenkrise

Das Auftreten einer Nebennierenkrise wurde in dieser Studie für den prospektiven Teil definiert als eine Kombination aus

1. einer akuten Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit dazu passender Klinik und eventuell vorliegenden Laborveränderungen. Um diese Veränderungen objektivieren zu können, mussten mindestens zwei der nachfolgenden Befunde vorliegen: Adynamie, Hypotonie mit einem systolischen Blutdruckwert von  $< 100$  mmHg, Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe, Hypoglykämie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie.
2. einer daraufhin veranlassten, ärztlichen Intervention mit einer parenteralen Glucokortikoidgabe.

Desweiteren wurden aufgetretene Nebennierenkrisen anhand des Umfangs der ärztlichen Intervention in vier Schweregrade unterteilt:

- Grad I: ambulante Behandlung
- Grad II: stationäre Aufnahme
- Grad III: Aufnahme auf eine Intensivstation
- Grad IV: Tod durch eine NNK

### 3.2.4 Telefonischer Kontakt

Studienteilnehmer, die im Verlauf des sechsmonatigen Intervalls, auf das sich ein Fragebogen bezog, eine krisenhafte Entgleisung erlitten, wurden zudem telefonisch kontaktiert. Ziel dieser persönlichen Befragung war es, anhand eines separaten Fragebogens (siehe Anhang) einen genauen Bericht der Ereignisse vor einer ärztlichen Behandlung aus Sicht des Patienten zu erhalten, die Parameter wurden durch den Interviewer in eine mit dem Programm Access erstellte digitale Datenbank eingegeben. Erfasst wurde dadurch der Schweregrad der aktuellen Nebennierenkrise, eingeteilt in die Grade I-IV, das Datum der telefonischen Kontaktaufnahme

und des Ereignisses, sowie die Anzahl der in den sechs Monaten des entsprechenden Erhebungszeitraumes aufgetretenen Ereignisse. Es wurde in einem Freitext der Auslösefaktor bzw. die zur Krise führenden Ereignisse und die Dauer der Beschwerdesymptomatik in Tagen und Stunden bis zum ersten Arztkontakt erfragt. Auch wurde dokumentiert, ob die Patienten bereits im Vorfeld eine eigenständige Dosisanpassung durchgeführt hatten; diese Anpassung wurde ebenfalls dokumentiert. Auch wurden die Symptome der Studienteilnehmer erfragt, die auf den aktuellen Mangelzustand an Hydrocortison hingewiesen hatten. Im Einzelnen wurde vor allem nach Adynamie, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Hyperkaliämie, Hypoglykämie, Bauchschmerzen und Diarrhoe gefragt, bei letzterem auch nach Miterkrankten im näheren Umfeld, um näher einzuordnen, ob die gastrointestinale Problematik infektbedingt sein könnte. Desweiteren wurde die Art der Krankenhausbehandlung erfragt und ob eine ärztliche Intervention erfolgt war, sowie bei stationärer Aufnahme die Verweildauer in Stunden. Auch konnte vermerkt werden, ob der entsprechende Arztbrief angefordert wurde. Besonderer Wert wurde auch auf das Gedächtnisprotokoll des Patienten gelegt, in dem die Studienteilnehmer die Ereignisse vor, während und nach der Nebennierenkrise mit eigenen Worten schildern und so ihre eigenen Schwerpunkte setzen konnten. So ergab sich insgesamt ein genaueres Bild, wie die Patienten die Zeit um die krisenhafte Entgleisung erlebt hatten.

Aus den erhaltenen Arztbriefen konnten verschiedene Vital- und Laborparameter gewonnen werden und ebenfalls in die Eingabemaske integriert werden. Der systolische und diastolische Blutdruck wurde genau wie folgende Blutwerte erfasst: Glukose, Natrium, Kalium, CRP, BSG I und II, Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, Neutrophile und Eosinophile, außerdem die mikrobiologischen Untersuchungen des Urins und des Stuhlgangs, soweit vorhanden. Dies geschah besonders im Hinblick auf pathologische Keime.

### **3.3 Datenerfassung**

Anhand der vorgestellten Fragebögen erfolgte die Dokumentation mit anschließender Auswertung an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, im Schwerpunktbereich Endokrinologie. Die verwendeten Fragebögen wurden in Zusammenarbeit mit der Zentrale für Klinische Studien (ZKS Würzburg) erstellt. Die Daten aus den zurückgeschickten Fragebögen wurden in einer Access-Datenbank erfasst. In dieser Datenbank konnten ebenfalls Laborbefunde und ein Protokoll des telefonischen Kontakts nach einer krisenhaften Entgleisung dokumentiert werden.

Anhand der in Kapitel 3.2.3 festgelegten Definition einer Nebennierenkrise, der telefonischen Befragung des Patienten und den ergänzenden Befunden aus den angeforderten Arztbriefen wurden stattgefundenene Entgleisungen dokumentiert und nach Schweregraden eingeteilt.

### **3.4 Statistische Analyse**

Die Einteilung der Patientengruppen erfolgte anhand der Diagnose einer primären oder sekundären Nebennierenerkrankung, des Geschlechts und der berichteten Inzidenz der Nebennierenkrisen. Kontinuierliche Variablen wurden durch Mittelwert und Spannweite ausgedrückt, während kategorische Variablen in Prozent angegeben wurden. Die Signifikanz-Überprüfung zwischen verschiedenen Gruppen erfolgte für kontinuierliche Variablen durch den Mann-Whitney-U-Test und für kategorische Variablen durch den Chi-Quadrat-Test. Das Auftreten der berichteten NNK wurde als Anzahl der Ereignisse pro Patientengruppe festgelegt und als Inzidenzrate mit der Anzahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahren in jeder Gruppe.

Alle Signifikanzwerte wurden doppelseitig beschrieben und ab einem Wert von  $< 0,05$  als statistisch signifikant bewertet. Die Analysen wurden mittels SPSS, einer Analyse- und Statistik Software in der Version 22.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Patienten**

923 Patienten wurden initial kontaktiert, 472 (51%) beantworteten das Anschreiben und schickten eine unterschriebene Einverständniserklärung zurück. Diese Patienten erhielten in der Folge den Ersterhebungsbogen sowie eine detaillierte Patientenaufklärung für Dosisanpassungen der Glukokortikoide in Stresssituationen. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien anhand der medizinischen Patientenakten wurden 49 der 472 Studienteilnehmer ausgeschlossen. Es konnten 423 Datensätze für die basalen Datenerhebungen verwendet werden. 364 Patienten (86%) absolvierten den kompletten Erhebungszeitraum der Studie. Dies entspricht einem Beobachtungszeitraum von 767,5 Patientenjahren. 59 Studienteilnehmer schickten den letzten Folgerhebungsbogen nicht zurück. Von diesen waren 10 (2,4% der Gesamtkohorte) Teilnehmer während der Studie verstorben. 30 (7,1%) Teilnehmer konnten telefonisch erreicht werden und 19 Patienten (4,5%) waren lost to follow-up.

Die Daten bezüglich des Alters, der Krankheitsdauer und der zugrundeliegenden Erkrankung sind in Tabelle 5 und in Tabelle 6 dargestellt.

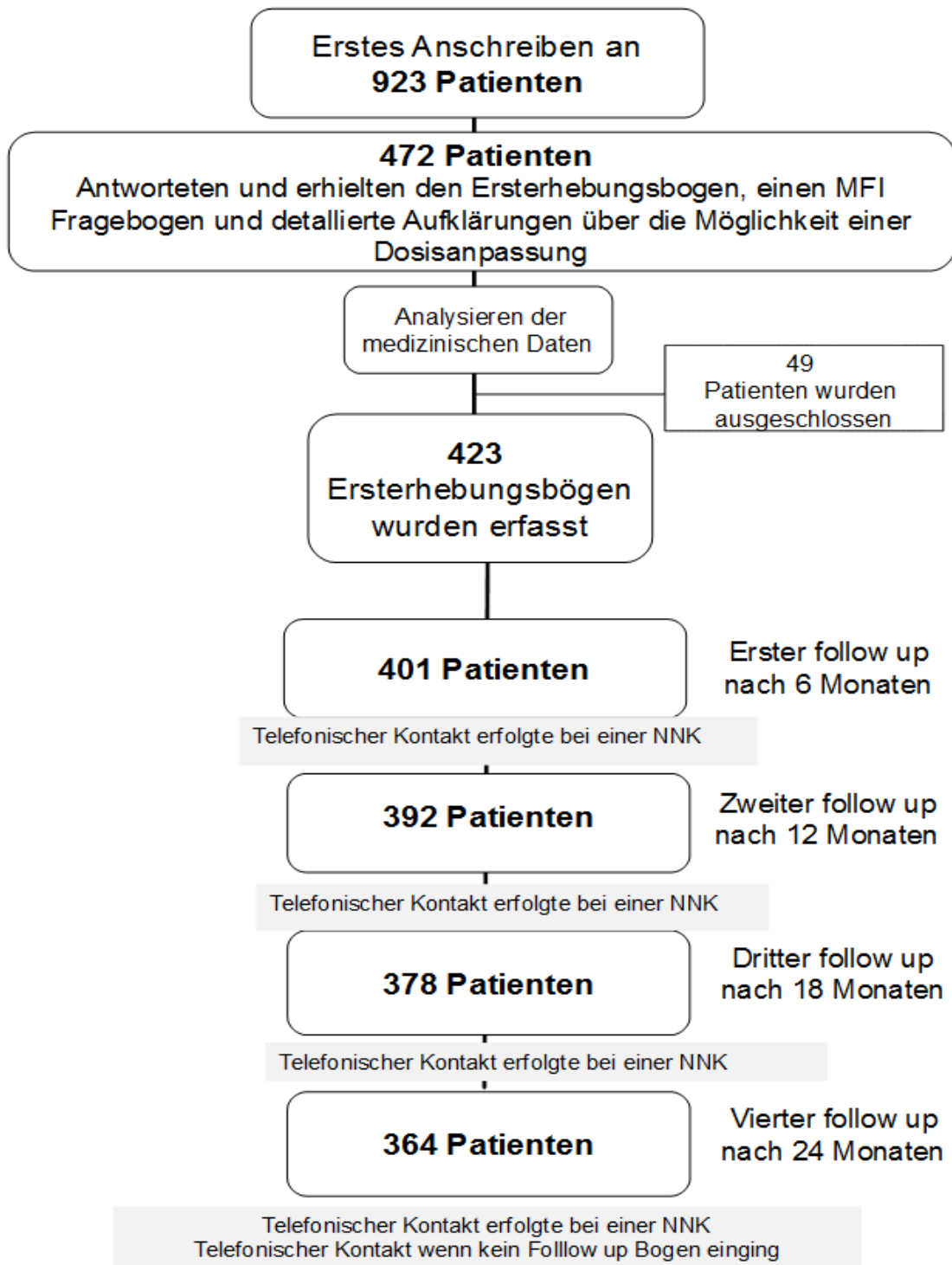
Tabelle 5: Basiserhebung PNNRI

<b>PNNRI</b>	<b>Männer (n=54)</b>	<b>Frauen (n=168)</b>
Mittleres Alter (Jahre)	50 (21-83)	50 (20-81)
Median (Spannbereich)		
Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre)	9,5 (0,2-43)	10 (0,2-57)
Median (Spannbereich)		
Ursache der Erkrankung (Anzahl)		
Autoimmunadrenalitis	37	123
Bilaterale Adrenalektomie	11	26
Congenitale Nebennieren- hyperplasie	1	7
Tublerkuloseassoziiert bzw. durch andere Infektionen	2	2
Unbekannt	3	10
Prävalenz nicht endokriner Erkran- kungen (Prozent)	69%	64%
NNK seit der ED der NNRI (Pro- zent)	43%	48%
Zeichen und Symptome einer NK vor der ED der NNKI (Prozent)	50%	54%

Tabelle 6: Basiserhebung SNNRI

<b>SNNRI</b>	<b>Männer (n=87)</b>	<b>Frauen (n=114)</b>
Mittleres Alter (Jahre)	57 (18-78)	46 (22-83)
Median (Spannbereich)		
Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre)	9,5 (1-69)	11 (1-40)
Median (Spannbereich)		
Ursache der Erkrankung (Anzahl)		
Hypophysentumor	66	88
Hypophysitis	3	2
Isolierte ACTH Mangel	---	2
Kongenital	4	1
Sheehan`s Syndrom	---	6
Dysfunktion des Hypothalamus	---	1
Encephalitis	1	---
Hypophyseninfarkt	1	---
Unbekannt	12	14
Prävalenz nicht endokriner Erkrankungen (Prozent)	69%	71%
NNK seit der ED der NNRI (Prozent)	26%	52%
Zeichen und Symptome einer NK vor der ED der NNKI (Prozent)	20%	18%

Der Studienverlauf und die Anzahl der antwortenden Patienten bei der Ersterhebung und während des Follow ups sind in der Abbildung 1 gezeigt.



**Abbildung 1: Studienverlauf**

222 (52,5%) der Patienten, die im Ersterhebungsbogen erfasst wurden, litten an einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz, davon waren 54 Männer und 168 Frauen. 201

(47,5%) litten an einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz, davon waren 87 Männer und 114 Frauen.

Im ersten Folgerhebungsbogen wurden 208 Patienten mit einer PNNRI befragt, davon waren 48 männlich und 160 weiblich. 191 Patienten litten an einer SNNRI, wovon 79 männlich und 112 weiblich waren. Im zweiten FEB nahmen 203 Patienten mit einer PNNRI teil, davon 48 männliche und 155 weibliche. 187 hatten eine SNNRI, 77 männlich und 110 weiblich. Über den folgenden Erhebungszeitraum berichteten 191 Patienten mit einer PNNRI, davon 46 männlich und 145 Patienten weiblich. 183 Patienten im dritten FEB hatten eine SNNRI, 77 männlich und 106 weiblich. Im FEB IV wurden 190 Patienten mit einer PNNRI erfasst, 44 männlich und 146 weiblich. 174 Patienten litten an einer SNNRI, 71 männlich und 103 weiblich.

Laut Ersterhebungsbogen nutzten 375 Patienten (88,7%) Hydrocortison als Hormonersatztherapie. 16 (3,8%) Patienten nahmen Cortisonacetat, 28 (6,6%) nahmen Prednisolon und 80 (18,9%) Patienten nahmen DHEA. Die genaue Aufteilung der Hormonersatztherapie und die Aufteilung nach Geschlechtern und Ätiologie der NNRI sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 zu sehen.

Tabelle 7: EEB Hormonersatztherapie PNNRI (Dexamethason meist in Kombination mit Hydrocortison, Prednisolon oder Cortisonacetat) [30]

Hormonersatztherapie	Männer (n=54)		Frauen (n=168)	
	n	Dosis, mg/d Median (Spannweite)	n	Dosis, mg/d Median (Spannweite)
Hydrocortison	50	30 (15-70)	148	25 (10-40)
Cortisonacetat	2	50 (50-50)	5	50 (37,5-75)
Prednisolon	2	5 (5-5)	11	5 (1-8)
Dexamethason	---		4	1 (1-1)
Fludrocortison	49	0,1 (0,05-0,3)	145	0,1 (0,05-0,1)
DHEA	6	37,5 (25-50)	47	25 (5-75)

Tabelle 8: EEB Hormonersatztherapie SNNRI [30]

Hormonersatztherapie	Männer (n=87)		Frauen (n=114)	
	n	Dosis, mg/d Median (Spannweite)	n	Dosis, mg/d Median (Spannweite)
Hydrocortison	75	20 (5-40)	102	20 (10-40)
Cortisonacetat	5	28 (25-37,5)	4	31,25 (20-44)
Prednisolon	7	5 (5-5)	8	5 (4-10)
DHEA	2	25(25-25)	25	25 (5-50)

46% der Patienten mit einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz und 84% der Patienten mit einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz erhielten Levothyroxin. 50% der weiblichen Studienteilnehmerinnen mit einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz nahmen entweder ein orales Kontrazeptivum oder eine Hormonersatztherapie ein. 76% der männlichen Teilnehmer mit einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz erhielten eine Ersatztherapie mit Testosteron. 24% der Patienten mit einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz nahmen eine Ersatztherapie für Wachstumshormone und 26% erhielten ein Vasopressionanalogon. Im Folgerhebungsbogen I nahmen 338 (84,3%) Patienten Hydrocortison ein, 8 (2,0%) Patienten nahmen Cortison Acetat, 25 (6,2%) Patienten Prednisolon, 1 (0,2%) Patient nutzte Dexamethason, 80 (20,0%) Patienten DHEA und 7 (1,7%) Patienten nahmen Mischpräparate. 188 (46,9%) Patienten nutzten Fludrocortison, 253 (63,1%) nahmen Thyroxin, 48 (12,0%) Patienten ein Wachstumshormon, 49 (12,2%) Patienten Minirin, 63 (15,2%) Patienten nahmen eine Hormonersatztherapie, 70 (17,5%) Patienten nutzten Testosteron, 17 (4,2%) Patienten ein orales Kontrazeptivum. Die Verteilung der Hormonsubstitution des ersten Erhebungszeitraumes ist in den Tabelle 9 und Tabelle 8 aufgelistet.



Tabelle 9: FEB I Hormonersatztherapie PNNI

PNNRI	Männer	Frauen
Hydrocortison,	42	146
Anzahl (n)	28,75 (15-70)	25 (2,1-80)
Median (Spannbereich)		
Cortison Acetat,	2	1
Anzahl (n)	52,5 (30-75)	0,1 (0,1-0,1)
Median (Spannbereich)		
Prednisolon,	3	8
Anzahl (n)	5 (0,1-30)	5 (0,5-7,5)
Median (Spannbereich)		
Dexamethason,	---	1
Anzahl (n)		0,25 (0,25-0,25)
Median (Spannbereich)		
DHEA,	6	49
Anzahl (n)	25 (12-50)	25 (5-50)
Median (Spannbereich)		
Fludrocortison,	44	131
Anzahl (n)	0,1 (0,05-0,3)	0,1 (0,05-1)
Median (Spannbereich)		
Thyroxin,	10	85
Anzahl (n)	100 (50-300)	100 (20-200)
Median (Spannbereich)		
Kontrazeptivum, Anzahl (n)	---	8
Testosteron, Anzahl (n)	6	---
Hormonersatztherapie, Anzahl (n)	1	18
Minirin, Anzahl (n)	---	1

PNNRI	Männer	Frauen
Wachstumshormon, Anzahl (n)	---	1
Sonstige	Mischung Cortison Acetat und Hydrocortison	2 Mischungen Hydrocortison und Prednisolon, eine Mischung Hydrocortison und Dexamethason und eine Prednisolon und Dexamethason

Tabelle 10: FEB I Hormonersatztherapie SNNRI

SNNRI	Männer	Frauen
Hydrocortison, Anzahl (n) Median (Spannbereich)	69 20 (5-40)	101 20 (0-50)
Cortison Acetat, Anzahl (n) Median (Spannbereich)	2 22,5 (20-25)	3 43,75 (30-56,25)
Prednisolon, Anzahl (n) Median (Spannbereich)	6 5 (5-7,5)	8 5 (5-22,5)
Dexamethason, Anzahl (n) Median (Spannbereich)	---	---
DHEA, Anzahl (n) Median (Spannbereich)	1 25 (25-25)	24 25 (6-50)
Fludrocortison, Anzahl (n)	2 0,05 (0,05-0,05)	11 0,1 (0,05-0,2)

SNNRI	Männer	Frauen
Median (Spannbereich)		
Thyroxin,	70	88
Anzahl (n)	122,5 (0-200)	100 (10-200)
Median (Spannbereich)		
Kontrazeptivum, Anzahl (n)	---	9
Testosteron, Anzahl (n)	64	---
Hormonersatztherapie, Anzahl (n)	2	42
Minirin, Anzahl (n)	22	26
Wachstumshormon, Anzahl (n)	16	31
Sonstiges	Ein Patient mit CortisonAcetat und Hydrocortison, ein Patient mit Hy- drocutan	Keine

Laut Folgerhebungsbogen II nahmen 357 (91,1%) Patienten Hydrocortison ein, 3 (0,8%) Patienten nahmen Cortison Acetat, 23 (5,9%) Patienten Prednisolon, 1 (0,3%) Patient nutzte Dexamethason, 72 (18,4%) Patienten DHEA und 6 (1,5%) Patienten nahmen Mischpräparate. 191 (48,7%) Patienten nutzten Fludrocortison, 248 (63,3%) nahmen Thyroxin, 46 (11,7%) Patienten ein Wachstumshormon, 48 (12,2%) Patienten Minirin, 60 (15,3%) Patienten nahmen eine Hormonersatztherapie, 67 (17,1%) Patienten nutzten Testosteron, 20 (5,1%) Patienten ein orales Kontrazeptivum. Die Zusammenfassung dieser Medikation finden sich in Tabelle 11 und Tabelle 12.

Tabelle 11: FEB II Hormonersatztherapie PNNRI

PNNRI	Männer	Frauen
Hydrocortison,	46	143
Anzahl (n)	28,75 (10-60)	25 (10-50)
Median (Spannbereich)		
Cortison Acetat,	1	---
Anzahl (n)	75 (75-75)	
Median (Spannbereich)		
Prednisolon,	1	8
Anzahl (n)	5 (5-5)	5 (0-10)
Median (Spannbereich)		
Dexamethason,	---	1
Anzahl (n)		0,25 (0,25-0,25)
Median (Spannbereich)		
DHEA,	5	45
Anzahl (n)	25 (25-50)	25 (5-50)
Median (Spannbereich)		
Fludrocortison,	44	132
Anzahl (n)	0,1 (0,05-2)	0,1 (0-0,6)
Median (Spannbereich)		
Thyroxin,	13	81
Anzahl (n)	75 (25-400)	100 (50-200)
Median (Spannbereich)		
Kontrazeptivum, Anzahl (n)	---	9
Testosteron, Anzahl (n)	6	---
Hormonersatztherapie, Anzahl (n)	1	17
Minirin, Anzahl (n)	---	---

PNNRI	Männer	Frauen
Wachstumshormon, Anzahl (n)	---	1
Sonstiges	---	Zwei Mischungen mit Hydrocortison und Dexamethason und eine Mischung aus Prednisolon und Dexamethason

Tabelle 12: FEB II Hormonersatztherapie SNNRI

SNNRI	Männer	Frauen
Hydrocortison, Anzahl (n) Median (Spannbereich)	68 20 (5-45)	100 20 (0,5-35)
Cortison Acetat, Anzahl (n) Median (Spannbereich)	---	2 46,875 (31,25-62,5)
Prednisolon, Anzahl (n) Median (Spannbereich)	7 5 (5-5)	7 5 (3-7,5)
Dexamethason, Anzahl (n) Median (Spannbereich)	---	---
DHEA, Anzahl (n) Median (Spannbereich)	1 75 (75-75)	21 25 (6-50)
Fludrocortison, Anzahl (n)	3 0,05 (0,05-0,05)	12 0,1 (0,05-10)

SNNRI	Männer	Frauen
Median (Spannbereich)		
Thyroxin,	68	86
Anzahl (n)	122,5 (25-200)	100 (10-200)
Median (Spannbereich)		
Kontrazeptivum, Anzahl (n)	---	11
Testosteron, Anzahl (n)	61	---
Hormonersatztherapie, Anzahl (n)	1	41
Minirin, Anzahl (n)	24	24
Wachstumshormon, Anzahl (n)	15	30
Sonstiges	2	1
	Mischung Hydrocutan, Cortison Acetat und Hydrocortison	Mischung Prednisolon und Hydro- cortison

Im Folgerhebungsbogen III nahmen 340 (89,9%) Patienten Hydrocortison ein, 3 (0,8%) Patienten nahmen Cortison Acetat, 25 (6,6%) Patienten Prednisolon, 1 (0,3%) Patient nutzte Dexamethason, 69 (18,3%) Patienten DHEA und 6 (1,6%) Patienten nahmen Mischpräparate. 179 (47,4%) Patienten nutzten Fludrocortison, 247 (65,3%) nahmen Thyroxin, 48 (12,7%) Patienten ein Wachstumshormon, 48 (12,7%) Patienten Minirin, 54 (14,3%) Patienten nahmen eine Hormonersatztherapie, 68 (18,0%) Patienten nutzten Testosteron, 20 (5,3%) Patienten ein orales Kontrazeptivum. Siehe Tabelle 13 und Tabelle 14.

Tabelle 13: FEB III, Hormonersatztherapie, PNNRI

PNNRI	Männer	Frauen
Hydrocortison,	44	132
Anzahl (n)	25 (10-70)	25 (7,5-40)
Median (Spannbereich)		
Cortison Acetat,	1	---
Anzahl (n)	75 (75-75)	
Median (Spannbereich)		
Prednisolon,	1	8
Anzahl (n)	5 (5-5)	5 (0,1-20)
Median (Spannbereich)		
Dexamethason,	---	1
Anzahl (n)		0,25 (0,25-0,25)
Median (Spannbereich)		
DHEA,	5	40
Anzahl (n)	50 (10-60)	25 (5-50)
Median (Spannbereich)		
Fludrocortison,	44	120
Anzahl (n)	0,1 (0,05-1)	0,1 (0,025-0,5)
Median (Spannbereich)		
Thyroxin,	13	78
Anzahl (n)	75 (10-300)	100 (25-200)
Median (Spannbereich)		
Kontrazeptivum, Anzahl (n)	---	11
Testosteron, Anzahl (n)	6	---
Hormonersatztherapie, Anzahl (n)	1	15
Minirin, Anzahl (n)	---	---

PNNRI	Männer	Frauen
Wachstumshormon, Anzahl (n)	---	1
Sonstiges	1	4
	Hydrocortison und Cortisonacetat	3 Mischung aus Hydrocortison und Dexamethason, eine Mischung aus Prednisolon und Dexamethason

Tabelle 14: FEB III, Hormonersatztherapie, SNNRI

SNNRI	Männer	Frauen
Hydrocortison,	69	95
Anzahl (n)	20 (5-45)	20 (0,5-40)
Median (Spannbereich)		
Cortison Acetat,	---	2
Anzahl (n)		50 (37,5-62,5)
Median (Spannbereich)		
Prednisolon,	7	9
Anzahl (n)	5 (2,14-5)	4 (5-15)
Median (Spannbereich)		
Dexamethason,	---	---
Anzahl (n)		
Median (Spannbereich)		
DHEA,	1	23
Anzahl (n)	50 (50-50)	25 (6-50)
Median (Spannbereich)		
Fludrocortison,	3	12



SNNRI	Männer	Frauen
Anzahl (n)	0,1 (0,05-0,5)	0,1 (0,05-0,2)
Median (Spannbereich)		
Thyroxin,	70	86
Anzahl (n)	122,5 (25-200)	100 (10-200)
Median (Spannbereich)		
Kontrazeptivum, Anzahl (n)	---	9
Testosteron, Anzahl (n)	62	---
Hormonersatztherapie, Anzahl (n)	1	37
Minirin, Anzahl (n)	23	25
Wachstumshormon, Anzahl (n)	16	31
Sonstiges	1 Hydrocutan	---

Laut Folgerhebungsbogen IV nahmen 332 (91,2%) Patienten Hydrocortison ein, 2 (0,5%) Patienten nahmen Cortison Acetat, 24 (6,6%) Patienten Prednisolon, 1 (0,3%) Patient nutzte Dexamethason, 72 (19,8%) Patienten DHEA und 5 (1,4%) Patienten nahmen Mischpräparate. 177 (48,6%) Patienten nutzten Fludrocortison, 239 (65,7%) nahmen Thyroxin, 47 (12,9%) Patienten ein Wachstumshormon, 40 (11,0%) Patienten Minirin, 54 (14,8%) Patienten nahmen eine Hormonersatztherapie, 62 (17,0%) Patienten nutzten Testosteron, 12 (3,3%) Patienten ein orales Kontrazeptivum. Eine genaue Auflistung der Hormondosierungen des letzten Erhebungshalbjahres zeigen Tabelle 15 und Tabelle 16.

Tabelle 15: FEB IV, Hormonersatztherapie, PNNRI

PNNRI	Männer	Frauen
Hydrocortison,	43	129
Anzahl (n)	25 (10-70)	25 (10-40)
Median (Spannbereich)		
Cortison Acetat,	---	---
Anzahl (n)		
Median (Spannbereich)		
Prednisolon,	1	12
Anzahl (n)	5 (5-5)	6,5 (2,5-30)
Median (Spannbereich)		
Dexamethason,	---	1
Anzahl (n)		0,125 (0,125-0,125)
Median (Spannbereich)		
DHEA,	4	42
Anzahl (n)	37,5 (25-50)	25 (4-50)
Median (Spannbereich)		
Fludrocortison,	41	121
Anzahl (n)	0,1 (0,05-0,5)	0,1 (0,025-7,5)
Median (Spannbereich)		
Thyroxin,	11	80
Anzahl (n)	75 (50-400)	100 (50-200)
Median (Spannbereich)		
Kontrazeptivum, Anzahl (n)	---	7
Testosteron, Anzahl (n)	4	---
Hormonersatztherapie, Anzahl (n)	1	14
Minirin, Anzahl (n)	---	1

PNNRI	Männer	Frauen
Wachstumshormon, Anzahl (n)	---	1
Sonstiges		4
		3 Mischung aus Hydrocortison und Dexamethason, eine Mischung aus Prednisolon und Dexamethason

Tabelle 16: FEB IV, Hormonersatztherapie, SNNRI

SNNRI	Männer	Frauen
Hydrocortison,	65	95
Anzahl (n)	20 (5-45)	20 (5-40)
Median (Spannbereich)		
Cortison Acetat,	---	2
Anzahl (n)		50 (43,75-56,25)
Median (Spannbereich)		
Prednisolon,	5	6
Anzahl (n)	5 (5-5,5)	6,25 (5-7,5)
Median (Spannbereich)		
Dexamethason,	---	---
Anzahl (n)		
Median (Spannbereich)		
DHEA,	1	25
Anzahl (n)	50 (50-50)	25 (5-50)
Median (Spannbereich)		
Fludrocortison,	3	12
Anzahl (n)	0,1 (0,05-1)	0,1 (0,05-0,3)

SNNRI	Männer	Frauen
Median (Spannbereich)		
Thyroxin,	65	83
Anzahl (n)	125 (25-200)	100 (50-200)
Median (Spannbereich)		
Kontrazeptivum, Anzahl (n)	---	5
Testosteron, Anzahl (n)	58	---
Hormonersatztherapie, Anzahl (n)	2	37
Minirin, Anzahl (n)	18	21
Wachstumshormon, Anzahl (n)	14	32
Sonstiges	1	---
	Hydrocutan	

#### **4.2 Komorbiditäten**

Während des zweijährigen Follow ups wurden auch stattgefunden stationäre Aufenthalte erfasst, die nicht auf die adrenale Insuffizienz zurückzuführen waren. So wurden von den männlichen Patienten mit einer primären NNRI im ersten FEB zwei (0,5% der erhobenen Patienten des FEB I) Patienten stationär behandelt. Im zweiten FEB wurden aus dieser Patientenpopulation sieben (1,8%) Patienten, im dritten und vierten FEB jeweils sechs (je 1,6%) Patienten stationär therapiert. Von den Männern mit einer sekundäre NNRI waren sechs (1,5%) Patienten im FEB I aufgrund einer Erkrankung stationär im Krankenhaus, im FEB II waren es sieben (1,8%) Patienten und in den FEB III und IV jeweils neun (2,4 bzw. 2,5%) Patienten. Bei den weiblichen Patienten mussten im ersten Folgerhebungsbogen 21 (5,2%) Patienten mit einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz zur Behandlung stationär aufgenommen werden, aus dieser Patientengruppe wurden im zweiten FEB 23 (5,9%) Patienten, im dritten FEB zehn (2,6%) Patienten und im vierten FEB zwölf (3,3%) Patienten stationär behandelt. Von den Frauen mit einer sekundären NNRI wurden im ersten FEB 13 (3,2%) Patienten, im zweiten FEB 14 (3,6%) Patienten, im dritten Erhebungszeitraum 15 (4,0%) Patienten im vierten FEB 14 (3,8%) Patienten stationär therapiert. Eine Übersicht über

die stationär behandelten Patienten gibt Tabelle 17. Insgesamt ergab sich eine Hospitalisierungsrate von 20,8 Aufenthalten pro hundert Patientenjahre.

Tabelle 17: Stationäre Aufenthalte/Komorbiditäten

		FEB I	FEB II	FEB III	FEB IV
PNNRI	Männlich	2	7	6	6
	Anzahl (n)				
	Weiblich	21	23	10	12
	Anzahl (n)				
SNNRI	Männlich	6	7	9	9
	Anzahl (n)				
	Weiblich	13	14	15	14
	Anzahl (n)				

Insgesamt waren bei 71% der Studienteilnehmer weitere endokrinologische Erkrankungen dokumentiert. Bei 64% (PNNRI) bzw. 67% (SNNRI) konnten nichtendokrinologische Erkrankungen dokumentiert werden.

#### **4.3 Arbeitsverhältnis**

Ein weiterer Teil der erhobenen Daten waren das Beschäftigungsverhältnis der Patienten und deren Fehltag am Arbeitsplatz. Von den männlichen Patienten mit einer primären NNRI waren bei Ersterhebung 31 Patienten arbeitssuchend, 19 waren berentet und vier Patienten standen in einem aktiven Beschäftigungsverhältnis, bei diesen fanden sich Fehltag zwischen null und 45 Tagen. Im ersten FEB waren fünf Patienten mit einer Fehltagesspannbreite von 0-30 berufstätig, 28 waren arbeitssuchend und 15 Patienten waren, ebenso wie laut zweitem FEB, berentet. Arbeitssuchend waren im zweiten FEB 30 Patienten und berufstätig drei. Die Fehltag am Arbeitsplatz lagen zwischen null und 180 Tagen. Laut drittem Folgerhebungsbogen waren erneut fünf Patienten berufstätig, die Fehltag lagen zwischen null und 42 Tagen, 27 Patienten waren arbeitssuchend und ebenfalls 15 Patienten waren berentet. Laut viertem FEB arbeiteten sechs Patienten, mit Fehltag zwischen null und 30,

zwölf waren berentet und 26 standen in keinem aktuellen Arbeitsverhältnis. Eine Zusammenfassung dieser Werte findet sich in Tabelle 18.

Tabelle 18: Berufsstand PNNRI (Männer)

Berufsstand	EEB	FEB I	FEB II	FEB III	FEB IV
Berufstätig	4	5	3	5	6
Anzahl (n)					
Berufssuchend	31	28	30	27	26
Anzahl (n)					
Berentet	19	15	15	15	12
Anzahl (n)					
Fehltage am Arbeitsplatz	1 (0-45)	0 (0-30)	1,5 (0-180)	0 (0-42)	0 (0-30)
Median d (Range), Mittelwert d	7,7	4,5	12,3	7,2	6,2

Bei den männlichen Patienten mit einer sekundären NNRI waren während der ersten Befragung 35 Patienten berentet, 37 berufssuchend und 15 standen in einem Arbeitsverhältnis, die Fehltage lagen zwischen null und 50 Tagen. Laut erstem und zweitem FEB waren elf arbeitstätig (Fehltage zwischen null und 180 und null und 25 Tagen), 35 Patienten waren im ersten FEB arbeitssuchend und 33 Patienten im ersten und zweiten FEB waren berentet. Desweiteren waren im zweiten FEB 33 Patienten arbeitssuchend. Im dritten FEB waren zehn Patienten arbeitstätig (Fehltage 0-120 Tage), 32 Patienten suchten eine neue Stelle und 35 Patienten waren berentet. Im vierten FEB waren 33 Patienten berentet, 29 standen in keinem aktuellen Arbeitsverhältnis und neun Patienten waren berufstätig (Fehltage 0-75). Siehe Tabelle 19.

Tabelle 19: Berufsstand SNNRI (Männer)

Berufsstand	EEB	FEB I	FEB II	FEB III	FEB IV
Berufstätig	15	11	11	10	9
Anzahl (n)					
Berufssuchend	37	35	33	32	29
Anzahl (n)					
Berentet	35	33	33	35	33
Anzahl (n)					
Fehltage am Arbeitsplatz	3 (0-50)	0 (0-180)	0 (0-24)	3,5 (0-120)	0 (0-75)
Median d (Ränge), Mittelwert d	5,2	7,7	4,9	9,2	5,2

Bei den weiblichen Patienten mit einer primären NNRI standen laut Ersterhebungsbogen 31 Patienten (Fehltage zwischen 0 und 125 Tage) in einem Arbeitsverhältnis. 93 Patienten waren arbeitssuchend und 43 waren berentet. Laut erstem FEB waren drei Patienten weniger berentet, einer geregelten Arbeit gingen 32 Patienten mit Fehltagen zwischen null und 160 Tagen nach. 87 Patienten waren arbeitssuchend. Laut zweitem FEB waren 84 Patienten arbeitssuchend, 42 Patienten waren berentet und 29 berufstätig (Fehltage zwischen null und 150 Tagen). Im nächsten Erhebungszeitraum, dem FEB III, waren 30 Patienten berufstätig (Fehltage zwischen 0 und 48), 75 Patienten arbeitssuchend und 40 berentet. Im letzten Erhebungszeitraum waren 76 Patienten arbeitssuchend, 26 berufstätig (Fehltage null bis 88) und 42 Patienten berentet. Siehe Tabelle 20.

Tabelle 20: Berufsstand PNNRI (Frauen)

Berufsstand	EEB	FEB I	FEB II	FEB III	FEB IV
Berufstätig	31	32	29	30	26
Anzahl (n)					
Berufssuchend	92	87	84	75	76
Anzahl (n)					
Berentet	43	40	42	40	42
Anzahl (n)					
Fehltage am Arbeitsplatz	0 (0-125)	1 (0-160)	3 (0-150)	3 (0-48)	0 (0-88)
Median d (Range), Mittelwert d	7,5	7,1	11,8	5,7	5,6

Bei den weiblichen Patienten mit einer sekundären NNRI waren 27 Patienten berufstätig (Fehltage zwischen null und 125 Tagen), 50 Patienten waren arbeitssuchend und 36 berentet. Im ersten FEB waren 43 Patienten berentet, 20 berufstätig (Fehltage 0-40) und 49 arbeitssuchend. Laut nächstem Erhebungshalbjahr waren 47 Patienten arbeitssuchend gemeldet, 44 Patienten waren berentet und 19 berufstätig (Fehltage null-58). Laut FEB III waren 20 Patienten in einem Arbeitsverhältnis (Fehltage null-132), 44 Patienten waren arbeitssuchend und 42 Patienten berentet. Laut vierstem FEB waren 43 Patienten berentet, 40 Patienten arbeitssuchend und 18 Patienten in einem Arbeitsverhältnis (Fehltage 0-82 Tage). Eine Zusammenfassung des Berufsstandes der weiblichen Patienten mit einer SNNRI zeigt Tabelle 21.



Tabelle 21: Berufsstand SNNRI (Frauen)

Berufsstand	EEB	FEB I	FEB II	FEB III	FEB IV
Berufstätig	27	20	19	20	18
Anzahl (n)					
Berufssuchend	50	49	47	44	40
Anzahl (n)					
Berentet	36	43	44	42	43
Anzahl (n)					
Fehltage am Arbeitsplatz	3 (0-125)	2 (0-40)	5 (0-58)	5 (0-132)	2,5 (0-82)
Median d (Ränge), Mittelwert d	16,3	7	8,6	14	11

Die durchschnittliche Fehlzeit bei Berufstätigen lag bei  $17 \pm 25$  Tage pro Jahr.

#### **4.4 Gewichtsentwicklung**

Während des Studienfollow ups wurden regelmäßig das Gewicht und die Größe der Studienteilnehmer erfragt. Ziel war es, daraus den jeweiligen BMI zu berechnen und im Verlauf zu beobachten. Die Berechnung des BMIs erfolgte für eine bestimmte Patientenpopulation und wurde für die unterschiedlichen Glukokortikoidpräparate getrennt berechnet. Bei den männlichen Patienten mit einer primären NNRI und Hydrocortison als Medikation war der BMI Mittelwert bei den Patienten im Erhebungsbogen  $27,1 \text{ kg/m}^2$ , im ersten FEB bei  $26,92 \text{ kg/m}^2$ , im zweiten FEB bei  $26,87 \text{ kg/m}^2$ . Im nächsten Erhebungszeitraum lag er bei  $27,41 \text{ kg/m}^2$ , im letzten Erhebungszeitraum bei  $27,16 \text{ kg/m}^2$ . Bei den Patienten, die eine Substitution mit Prednisolon erhielten, lag er initial bei  $22,89 \text{ kg/m}^2$ , im ersten FEB bei  $25,14 \text{ kg/m}^2$ , im zweiten Erhebungshalbjahr bei  $22,83 \text{ kg/m}^2$ , während des nächsten Halbjahres bei  $22,49 \text{ kg/m}^2$  und im letzten bei  $22,14 \text{ kg/m}^2$ . Studienteilnehmer aus dieser Gruppe, die Cortison Acetat erhielten, lagen bei Beginn bei einem Mittelwert von  $24,26 \text{ kg/m}^2$ , nach dem ersten Erhebungshalbjahr lag dieser bei  $25,74 \text{ kg/m}^2$ , im zweiten FEB zeigte sich ein Wert von  $28,05 \text{ kg/m}^2$ , im dritten ein Wert von  $28,05 \text{ kg/m}^2$ , während des letzten Erhebungsjahres nahm kein Patient Cortison Acetat als Substitution ein. Bei den Patienten, die eine Mischung der Glukokortikoide erhielten, lag der

Wert im EEB bei 21,24 kg/m<sup>2</sup>, im ersten FEB bei 20,78 kg/m<sup>2</sup>, im nächsten Erhebungszeitraum bei 19,56 kg/m<sup>2</sup> und im dritten FEB bei 21,97 kg/m<sup>2</sup>. Eine Mischung der Glukokortikoidpräparate kam im vierten FEB nicht vor. Eine Übersicht der Werte zeigt Tabelle 22.

Tabelle 22: BMI PNNRI (Männer)

	EEB	FEB I	FEB II	FEB III	FEB IV
Hydrocortison,	27,10 (±5,40)	26,92 (±5,46)	26,87 (±5,87)	27,41 (±5,53)	27,16 (±6,15)
Anzahl (n)					
Mittelwert kg/m <sup>2</sup> (Standardabweichung)					
Cortison Acetat,	24,26 (±0)	25,74 (±3,46)	28,05 (±0)	28,20 (±0)	---
Mittelwert kg/m <sup>2</sup> (Standardabweichung)					
Prednisolon,	22,89 (±0,67)	25,14 (±3,80)	22,83 (±0)	22,49 (±0)	22,14 (±0)
Mittelwert kg/m <sup>2</sup> (Standardabweichung)					
Sonstige	21,24 (±0)	20,78 (±0,87)	19,56 (±0)	21, 97 (±0)	---
Mittelwert kg/m <sup>2</sup> (Standardabweichung)					

Bei den männlichen Patienten mit einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz lag der Mittelwert des BMI bei den Patienten, die Hydrocortison einnahmen, im Ersterhebungsbogen bei 27,97 kg/m<sup>2</sup>, im ersten FEB bei 27,97 kg/m<sup>2</sup>, im zweiten Erhebungszeitraum bei 27,99 kg/m<sup>2</sup>, im nächsten Halbjahr bei 28,09 kg/m<sup>2</sup>. Im letzten Erhebungszeitraum lag der Mittelwert bei 27,78 kg/m<sup>2</sup>. Patienten, die mit Cortison Acetat behandelt wurden, zeigten

initial einen Wert von 27,89 kg/m<sup>2</sup>, im ersten Erhebungszeitraum lag dieser bei 25,94 kg/m<sup>2</sup>, in den weiteren Erhebungszeiträumen wurde Cortison Acetat nicht als Substitution genutzt. Patienten, die Prednisolon erhielten, lagen zu Beginn bei 28,60 kg/m<sup>2</sup>. Im ersten FEB zeigte sich ein Wert von 28,31 kg/m<sup>2</sup>, im zweiten ein Wert von 28,42 kg/m<sup>2</sup>. Im darauf folgenden Erhebungszeitraum lag der Mittelwert bei 28,82 kg/m<sup>2</sup> und im letzten Zeitraum bei 27,96 kg/m<sup>2</sup>. Die Patienten, die während der Studie eine Mischung der Präparate einnahmen, hatten initial einen BMI Mittelwert von 36,91 kg/m<sup>2</sup>, im ersten Erhebungshalbjahr hatten sie einen Wert von 33,72 kg/m<sup>2</sup>. Im zweiten FEB lag der Mittelwert bei 31,88 kg/m<sup>2</sup>, im dritten bei 26,23 kg/m<sup>2</sup>. Im letzten Zeitraum zeigte sich ein Wert von 26,54 kg/m<sup>2</sup>. Eine Übersicht über die Aufteilung der BMI zeigt Tabelle 23.

Tabelle 23: BMI SNNRI (Männer)

	EEB	FEB I	FEB II	FEB III	FEB IV
Hydrocortison, Anzahl (n) Mittelwert kg/m <sup>2</sup> (Standardabweichung)	27,97 (±4,01)	27,76 (±4,08)	27,99 (±4,24)	28,09 (±4,70)	27,78 (±4,43)
Cortison Acetat, Mittelwert kg/m <sup>2</sup> (Standardabweichung)	27,89 (±5,97)	25,94 (±6,03)	---	---	---
Prednisolon, Mittelwert kg/m <sup>2</sup> (Standardabweichung)	28,60 (±2,61)	28,31 (±2,59)	28,42 (±2,58)	28,82 (±2,91)	27,96 (±3,39)
Sonstige Mittelwert kg/m <sup>2</sup> (Standardabweichung)	36,91 (±0)	33,72 (±11,02)	31,88 (±8,42)	26,23 (±0)	26,54 (±0)

Bei den weiblichen Studienteilnehmern mit einer primären NNRI war der Mittelwert im Ersterhebungsbogen mit Hydrocortison als Substitutionstherapie bei 24,72 kg/m<sup>2</sup>, im darauffolgenden Halbjahr bei 24,71 kg/m<sup>2</sup>. Im zweiten FEB bei 24,77 kg/m<sup>2</sup> und im dritten bei 24,53 kg/m<sup>2</sup>. Im letzten Halbjahr zeigte sich ein Wert von 25,15 kg/m<sup>2</sup>. Bei Patienten aus dieser Studiengruppe, die Cortison Acetat als Substitution erhielten, lag der Wert zu Beginn bei 23,40 kg/m<sup>2</sup> und im ersten FEB bei 27,89 kg/m<sup>2</sup>. Im weiteren Erhebungszeitraum wurde Cortison Acetat nicht mehr als Substitution genutzt. Patienten, die Prednisolon einnahmen, zeigten im EEB einen Wert von 26,74 kg/m<sup>2</sup>, im ersten FEB einen Wert von 26,97 kg/m<sup>2</sup> und im zweiten FEB 26,61 kg/m<sup>2</sup>. Im dritten Erhebungszeitraum lag der Wert bei 26,73 kg/m<sup>2</sup>, im vierten bei 26,72 kg/m<sup>2</sup>. Weibliche Patienten mit einer PNNRI, die Dexamethason nutzten, zeigten initial einen Wert von 24,88 kg/m<sup>2</sup>, im ersten FEB einen Wert von 24,46 kg/m<sup>2</sup> und im zweiten 24,03 kg/m<sup>2</sup>. Im nächsten Halbjahr lag der Wert bei 23,61 kg/m<sup>2</sup>, im letzten Halbjahr bei 24,46 kg/m<sup>2</sup>. Studienteilnehmer, die eine Mischung der Cortisonpräparate nahmen, lagen im EEB bei 27,27 kg/m<sup>2</sup>, im ersten FEB bei 22,58 kg/m<sup>2</sup> und im darauffolgenden Halbjahr bei 26,35 kg/m<sup>2</sup>. Im dritten FEB zeigte sich ein Mittelwert von 26,75 kg/m<sup>2</sup> und im vierten Halbjahr bei 26,89 kg/m<sup>2</sup>. Die Werte werden in Tabelle 24 in Übersicht gestellt.

Tabelle 24: BMI PNNRI (Frauen)

	EEB	FEB I	FEB II	FEB III	FEB IV
Hydrocortison, Anzahl (n) Mittelwert kg/m <sup>2</sup> (Standardabweichung)	24,72 (±4,82)	24,71 (±4,90)	24,77 (±4,79)	24,53 (±4,73)	25,15 (±6,22)
Cortison Acetat, Mittelwert kg/m <sup>2</sup> (Standardabweichung)	23,40 (±1,87)	27,89 (±0)	---	---	---
Prednisolon, Mittelwert kg/m <sup>2</sup> (Standardabweichung)	26,74 (±5,94)	26,97 (±5,84)	26,61 (±6,14)	26,73 (±6,54)	26,72 (±5,49)
Dexamethason, Mittelwert kg/m <sup>2</sup> (Standardabweichung)	24,88 (±0)	24,46 (±0)	24,03 (±0)	23,61 (±0)	24,46 (±0)
Sonstige Mittelwert kg/m <sup>2</sup> (Standardabweichung)	27,27 (±5,11)	22,58 (±1,17)	26,35 (±5,64)	26,75 (±4,97)	26,89 (±4,77)

Patientinnen mit einer sekundären NNRI, die eine Substitution mit Hydrocortison bekamen, zeigten im EEB einen BMI Mittelwert von 27,83 kg/m<sup>2</sup>, im ersten FEB 28,43 kg/m<sup>2</sup>, im zweiten FEB 28,70 kg/m<sup>2</sup>, im dritten FEB 29,10 kg/m<sup>2</sup> und im letzten FEB 28,35 kg/m<sup>2</sup>. Die Patienten aus dieser Subgruppe, die Cortison Acetat erhielten, hatten im EEB einen Mittelwert von 27,34 kg/m<sup>2</sup>, im ersten FEB 24,88 kg/m<sup>2</sup>, im dritten 25,72 kg/m<sup>2</sup> und im letzten

Erhebungszeitraum 25,37 kg/ m<sup>2</sup>. Mit Prednisolon lag der Mittelwert im EEB bei 28,17 kg/m<sup>2</sup>, im ersten Erhebungshalbjahr bei 28,11 kg/m<sup>2</sup>, im zweiten FEB bei 28,66 kg/m<sup>2</sup>, im dritten 28,30 kg/m<sup>2</sup> und im letzten Erhebungszeitraum bei 28,73 kg/m<sup>2</sup>. Eine Mischung der Präparate wurde nur im zweiten FEB beschrieben, dort lag der Mittelwert bei 27,10 kg/m<sup>2</sup>. Die Übersicht der weiblichen BMI findet sich in Tabelle 25.

Tabelle 25: BMI SNNRI (Frauen)

	EEB	FEB I	FEB II	FEB III	FEB IV
Hydrocortison, Anzahl (n)	27,83 (±6,95)	28,43 (±6,72)	28,70 (±6,74)	29,10 (±7,57)	28,35 (±5,78)
Mittelwert kg/m <sup>2</sup> (Stan- dardabweichung)					
Cortison Acetat, Mittelwert kg/m <sup>2</sup> (Stan- dardabweichung)	27,34 (±2,62)	24,88 (±1,95)	25,59 (±2,66)	25,72 (±3,29)	25,37 (±3,51)
Prednisolon, Mittelwert kg/m <sup>2</sup> (Stan- dardabweichung)	28,17 (±3,42)	28,11 (±4,46)	28,66 (±3,80)	28,30 (±3,67)	28,73 (±3,15)
Sonstige Mittelwert kg/m <sup>2</sup> (Stan- dardabweichung)	---	---	27,10 (±0)	---	---

#### **4.5 Häufigkeit einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes und der NNK innerhalb des 2-Jahres-Follow up**

Die Patienten wurden in jedem der vier Folgeerhebungsbögen, also halbjährlich, hinsichtlich Verschlechterungen der Nebennieren/Hypophysenerkrankung und des generellen Allgemeinzustandes befragt. In den zwei Jahren wurden Verschlechterungen des Allgemeinzustandes insgesamt in 488 Fragebögen [257 Folgeerhebungsbögen (33%) von Patienten mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz und 231 (32%) der Folgeerhebungsbögen bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz] berichtet. Dies entspricht einer Häufigkeit von 63,6 Verschlechterungen pro 100 Patientenjahre. Die von den Patienten berichteten Symptome waren Erschöpfung (Prävalenz in 70% der Ereignisse), Übelkeit (41% der Ereignisse), Durchfall (29% der Ereignisse), Hypotonie (20% der Ereignisse), Symptome einer Hypoglykämie (17% der Ereignisse), Erbrechen (16% der Ereignisse), andere Symptome (20%) wie zum Beispiel Muskelschmerzen, Schwindel, Palpitationen, Arthralgien, Kopfschmerzen, depressive Symptome und weitere Symptome, die mit der zugrundeliegenden Erkrankung assoziiert sind.

Von den Patienten, die eine solche Verschlechterung beschrieben hatten, suchten 53% daraufhin keinen Arztkontakt, 33% wurden ambulant behandelt, 12% wurden stationär behandelt und 2% aller Fälle wurden auf einer intensivmedizinischen Station behandelt. In 13% der Fälle erfolgte eine intravenöse Glukokortikoidbehandlung, 5% wurden durch Suspensorien mit Glukokortikoiden behandelt. 63% der Fälle wurden mit einer Erhöhung der oralen Glukokortikoiddosis therapiert. 18% der Patienten berichteten jedoch, dass sie ihre Dosierungen mit Glukokortikoiden nicht verändert hatten.

#### **4.6 Häufigkeit von NNK bei Patienten mit primärer und sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz innerhalb des 2-Jahres-Follow up**

In der Ersterhebung beschrieben 37% der Studienteilnehmer eine klinische Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Symptomen einer NNK, die zu einer stationären Behandlung führte, noch bevor die Diagnose der Nebennierenrindeninsuffizienz gestellt werden konnte. 44% der Patienten (Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz: 47%, sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz 41%) benötigten nach der Diagnosestellung notfallmäßig eine intravenöse Glukokortikoidgabe und eine stationäre Aufnahme. Dabei berichteten 8% der Patienten von zwei dieser Episoden, 5,6% berichteten von drei Episoden, 5% von vier und 11% beschrieben mehr als vier Episoden.

Auslösende Faktoren waren Gastroenteritiden 23%, Fieber 22%, emotionale Belastungen 16%, chirurgische Interventionen 16%, anstrengende körperliche Aktivität 9%, Vergessen der

Cortisoneinnahme 4,3%, Unfälle 3,1%, Absetzen der Glukokortikoidtherapie durch den Arzt 1,7%, Absetzen der Glukokortikoidtherapie durch den Patienten 1,9%, unbekannter Auslöser 9,9%, Infektionen des Urogenitaltrakts 3% und andere Ursachen in 8,7 % der Fälle. (Mehrfachantworten waren möglich)

Die vor Studienbeginn festgelegten Kriterien einer NNK wurden in den Folgerhebungsbögen in 60 Fällen erfüllt (46 Patienten, 29 primäre Nebennierenrindeninsuffizienz, 17 sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz; 33 weiblich, 13 männlich). Außerdem verstarben zehn Patienten während des Erhebungszeitraums. Bei vier dieser Patienten waren tumoröse Erkrankungen, Lungenembolien oder schwere Hypoglykämien (begleitend Diabetes mellitus Typ 1) dokumentiert. Merkmale der verstorbenen Patienten sind in Tabelle 26 und Tabelle 27 zusammengefasst.

Tabelle 26: Merkmale der während des Follow ups verstorbenen Patienten I

Patienten- ziffer	Geschlecht	Todesalter, Jahre	Erkran- kungsdauer (Jahre)	Ursache der NNRI	Glucocorti- coidpräpe- rat	Tägliche Dosis, mg	Fludrocorti- sondosis, mg
1	M	53	21	SNNRI, Operation eines Hypo- physenade- noms	HC	20	---
2	W	72	22	SNNRI	HC	25	---
3	M	77	6	SNNRI, Operation eines Hypo- physenade- noms	HC	25	0,1
4	M	66	2	Morbus Ad- dison	HC	35	0,1
5	M	79	NB	SNNRI, Operation eines Hypo- physenade- noms	HC	15	---
6	W	62	30	Morbus Ad- dison	HC <sup>a</sup>	30	0,6



Patienten- ziffer	Geschlecht	Todesalter, Jahre	Erkran- kungsdauer (Jahre)	Ursache der NNRI	Glucocorti- coidpräpe- rat	Tägliche Dosis, mg	Fludrocorti- sondosis, mg
7	W	36	22	SNNRI, Operation eines Hypo- physenade- noms	HC	25	---
8	M	63	41	Congenitale Nebennie- renhypopla- sie	HC	30	---
9	M	72	2	Bilaterale Adrenalek- tomie	HC	20	0,1
10	W	50	3	Morbus Ad- dison	HC	25	---

<sup>a</sup>Kurz zuvor wechselte der Patient von Cortisonacetat auf Hydrocortison. Er berichtete von schwerwiegenden Schwierigkeiten, sich an die neue Medikation zu gewöhnen

Tabelle 27: Merkmale der während des Follow ups verstorbenen Patienten II

Patienten- ziffer	Notfall- karte	Notfallset	NNK nach ED der NNRI, n	Begleiterkran- kungen	Todesursache
1	Ja	Nein	Keine	Psychiatrische Erkrankung	Plötzliches Herz/Kreislaufversa- gen als Ursache des Hypopituita- rismus
2	Ja	Nein	Keine	---	Plötzliches Herz/Kreislaufversa- gen als Ursache der NNRI
3	Ja	Nein	9	DDD Schrittmacher, Sick Sinus Syndrom, Osteo- porose	NNK durch eine Infektionserkran- kung
4	Ja	Nein	Keine	---	NNK durch eine Infektionserkran- kung, der Patient hatte im Vorfeld seine Hydrocortisonmedikation

Patienten- ziffer	Notfall- karte	Notfallset	NNK nach ED der NNRI, n	Begleiterkran- kungen	Todesursache  abgesetzt
5	Ja	Nein	Keine	---	Unbekannt, höchstwahrscheinlich NNK, vorangehend wiederkehrende Phasen mit Hyponatriämie, eine Incompliance bezüglich der Glucocorticoideinnahme wurde durch den behandelnden Endokrinologen vermutet
6	Ja	Ja	>7	Autoimmune Kardiomyopathie	Wurde zuhause tot aufgefunden
7	Ja	Nein	2	Diabetische Reti- nopathie, Epilep- sie	Unbekannt, wahrscheinlich Hypo- glykämie
8	Nein	Nein	1	Osteoporose	Pneumonie assoziiert mit einer neu diagnostizierten pulmonalen Metastasierung
9	Ja	Nein	Keine	Renales Adeno- carzinom, arteri- elle Hypertonie, Hyperlipidämie	Unbekannt, wahrscheinlich im Zusammenhang mit dem renalen Adenocarcinom
10	Ja	Ja	3	Kongestive Herzinsuffizienz (NYHA III-IV), pulmunale Hy- pertension, Os- teoporose	Lungenembolie

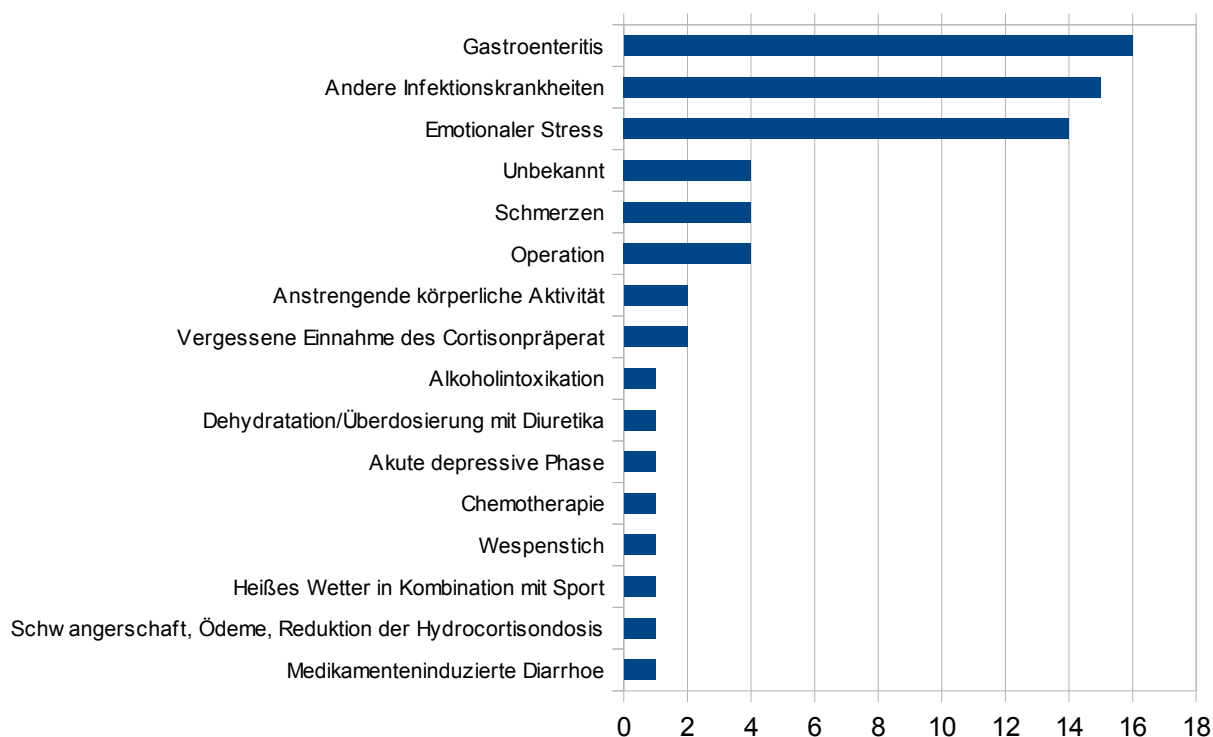
Bei vier Patienten war eine Nebennierenrindeninsuffizienz oder eine Hypophyseninsuffizienz als Todesursache dokumentiert. Bei den beiden verbleibenden Patienten war die genaue Todesursache unbekannt und eine zugrundeliegende NNK konnte als Ursache nicht ausgeschlossen werden. Folglich traten in dem zweijährigen Follow up insgesamt 64 NNK auf (8,3 NNK pro 100 Patientenjahre), diese waren in 6,3% tödlich.

41 der 46 Patienten, die eine NNK im Erhebungszeitraum erlitten, konnten telefonisch erreicht und näher befragt werden. Während des Studienzeitraumes wurden zwischen einer

und drei NNK berichtet. Die 64 aufgetretenen NNK wurden anhand ihrer Schwere und der daraus resultierenden Behandlung in die vier Schweregrade unterteilt. 25 der NNK (39%) wurden ambulant behandelt, entsprechend Grad I, 27 (42%) wurden stationär betreut, entsprechend Grad II, acht Fälle (13%) mussten auf einer intensivmedizinischen Station behandelt werden (Grad III) und in vier Fällen (6,3%) verstarben die Patienten an den Folgen der NNK (Grad IV).

Die Hauptsymptome der NNK waren: Schwäche mit einer Prävalenz von 74% der dokumentierten Fälle, Übelkeit in 57%, Erbrechen in 52%, Durchfall in 45%, Hypotonie in 22% und abdominale Schmerzen in 22% der Fälle. Elektrolytverschiebungen (Hyponatriämie oder Hyperkaliämie) wurden von den Patienten nicht berichtet.

Eine grafische Darstellung der Auslösefaktoren ist in Abbildung 2 gezeigt.



**Abbildung 2: Auslösefaktoren NNK**

Eine Gastroenteritis war dabei der Hauptauslösefaktor einer NNK (16 Fälle). In diesen Fällen wurden die Patienten befragt, ob weitere Personen aus dem näheren Umfeld erkrankt waren. Bei acht Patienten (53%) war dies der Fall.

Bei 47 Fällen der dokumentierten NNK konnten Informationen über eine eigenständige Dosisanpassung vor der intravenösen Gabe von Glukokortikoiden durch medizinisches

Personal gewonnen werden. In 29 der Fälle erfolgte die Anpassung der oralen Dosis. Die mediane zusätzliche Dosis war 30 mg (10-100 mg).

#### **4.7 Risikofaktoren für eine NNK während des Follow ups**

Wir verglichen die Patienten, die während des zweijährigen Follow ups eine NNK erlitten hatten, mit den Patienten, die in ihrem Krankheitsverlauf seit der Diagnosesicherung der Nebennierenrindeninsuffizienz noch nie eine NNK erlebt hatten. Dabei zeigte sich, dass die Patienten mit einer NNK in der Anamnese eine signifikant längere Krankheitsdauer hatten. Elf Jahre (1-40) gegenüber acht Jahren (0,2-69)  $p < 0,05$ . Außerdem zeigten sich bei weiteren Vergleichen, dass weibliche Patienten eine tendenziell höhere Prävalenz zeigten (72% gegenüber 59%,  $p = 0,08$ ), ebenso wie Patienten mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz (63% gegenüber 49%,  $p = 0,06$ ). Diese beobachteten Unterschiede zeigten jedoch keine statistische Signifikanz.

Verglich man weitere Faktoren der Patienten, die innerhalb des Erhebungszeitraumes von zwei Jahren eine NNK erlitten hatten, mit den Patienten ohne eine krisenhafte Entgleisung, zeigten diese keine statistisch signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Risikofaktoren, die in den retrospektiven Analysen gefunden worden waren (Geschlecht, Ursache der Nebennierenrindeninsuffizienz, Prävalenz der begleitenden nicht endokrinologischen Erkrankungen und Alter bei Diagnosestellung). Außerdem konnte kein Zusammenhang mit dem Alter bei Aufnahme, der Art der Glukokortikoidersatztherapie, der Glukokortikoiddosis, der Fludrocortison dosis (bei Patienten mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz) oder des allgemeinen Bildungsstandes gefunden werden. Weitere Informationen werden in Tabelle 28 und Tabelle 29 gezeigt.

Tabelle 28: Vergleiche zu Risikofaktoren einer NNK I

	A	B	C		
	Patienten mit einer NNK während des Follow ups	Patienten ohne eine NNK während des Follow ups	Patienten, die nie eine NNK erlitten haben		
Geschlecht (n, %)	W 33 (72%) M 13 (18%)	W 250 (66%) M 127 (34%)	W 125 (59%) M 86 (41%)	.29	.08
Form der NNRI (n, %)	PNNRI 29 (63%) SNNRI 17 (37%)	PNNRI 192 (51%) SNNRI 185 (49%)	PNNRI 103 (49%) SNNRI 108 (51%)	.08	.06
Alter bei Studienbeginn, Jahre	54 (21-82)	51 (19-83)	50 (19-83)	.26	.13
Alter bei Diagnosestellung, Jahre	38 (0-76)	37 (2-67)	39,5 (0-76)	.82	.92
Prävalenz nicht endokrinologischer Komorbiditäten (%)	67,00%	66,00%	63,00%	.49	.40
Dauer der NNRI, Jahre	11 (1-40)	10 (0,2-69)	8 (0,2-69)	.27	.02
Cortisonpräparat	HC 85% CA 6,5% PR 6,5% PR+HC 2,2%	HC 89% CA 2,9% PR 6,4% DEX 0,3% Kombination 1,3%	HC 89% CA 3,8% PR 5,7% DEX 0,5% Kombination 1,4%	.81	.89
Medianwert Glukocorticoiddosis (mg/d)	HC 20 (10-70) CA 31,25 (25-43,75)	HC 20 (5-45) CA 37,5 (20-75)	HC 20 (5-45) CA 37,5 (20-50)	N.S	N.S.

	A	B	C		
	Patienten mit einer NNK während des Follow ups	Patienten ohne eine NNK während des Follow ups	Patienten, die nie eine NNK erlitten haben		
	PR 5 (5-6)	PR 5 (4-10)	PR 5 (4-7,5)		
		DEX 1			
Fludrocortison-dosis bei PNN-RI, mg/d, Medianwert (Spannweite), Mittelwert, Mittelwert + Standardabweichung	0,1 (0,05-0,3) 0,088±0,06	0,1 (0,025-0,6) 0,081±0,07	0,1 (0-0,5) 0,075±0,06	.55	.23
NNK seit der ED im Ersterhebungsbogen, % der Patienten	67%	41%	---	<.01	<.01
Anzahl der NNK seit der ED Medianwert (Spannweite), Mittelwert mit Standardabweichung	2 (0-15) 3,1±3,9	0 (0-120) 1,9±7,2	---	<.01	<.01

Tabelle 29: Vergleiche zu Risikofaktoren einer NNK II

	A	B	C	Signifikanz	Signifikanz
	Patienten mit einer NNK während des Follow ups	Patienten ohne einer NNK während des Follow ups	Patienten, die seit der ED nie eine NNK hatten	A vs B	A vs C
Ausstattung mit	94%	93%	96%	.44	.46

	A	B	C	Signifikanz	Signifikanz
	Patienten mit einer NNK während des Follow ups	Patienten ohne einer NNK während des Follow ups	Patienten, die seit der ED nie eine NNK hatten	A vs B	A vs C
einer Notfallkarte, %					
Ausstattung mit einem Notfallsset, %	52%	26%	21%	<.01	<.01
Patienten, die im Ersterhebungsbogen nie die GC Dosis angepasst hatten, %	2%	6%	8%	.28	.16
Anpassung der Dosis bei Fieber im Ersterhebungsbogen, %	91%	79%	77%	<.05	<.05
Anzahl der Follow ups, in denen eine Dosiserhöhung berichtet wurde	4, 43.5%	4, 34.2%	4, 30.8%	<.05	<.01
	3, 28.3%	3, 17.5%	3, 18.0%		
	2, 19.6%	2, 17.8%	2, 19.9%		
	1, 8.7%	1, 11.8%	1, 10.9%		
	0, 0%	0, 18.8%	0, 20.4%		
Dosiserhöhung bei Fieber in einem beliebigen Follow up, %	89%	63%	61%	<.01	<.01
Dosiserhöhung vor körperlicher Aktivität in einem beliebigen Follow up, %	28%	29%	30%	.48	.55
Dosiserhöhung bei beruflichem Stress in einem	30%	34%	44%	.52	.62

	A	B	C	Signifikanz	Signifikanz
	Patienten mit einer NNK während des Follow ups	Patienten ohne einer NNK während des Follow ups	Patienten, die seit der ED nie eine NNK hatten	A vs B	A vs C
beliebigen Follow up, %					
Dosiserhöhung aus anderen Gründen in einem beliebigen Follow up, %	78%	62%	45%	<.01	<.01

Weiterhin konnte kein Unterschied bezüglich der Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes und der Selbsteinschätzung der physischen Belastbarkeit gefunden werden. Im Gegensatz dazu waren Patienten mit früheren NNK, die in der Ersterhebung erfasst wurden, mit einem signifikant höheren Risiko für weitere NNK während der zwei Jahre des Follow ups verknüpft als die Patienten ohne NNK in der Anamnese (OR 2,9 (95% Konfidenzintervall 1,5-5,5),  $p < 0,01$ ).

#### **4.8 Notfallausstattung und Anpassung der Glukokortikoiddosis von Patienten mit und ohne eine NNK im Erhebungszeitraum**

In der Ersterhebungsbefragung kontaktierte Patienten berichteten aufgrund folgender Ursachen ihre Glukokortikoiddosis angepasst zu haben (Mehrfachantworten waren möglich): Fieber (81%), vor chirurgischen Eingriffen (58%), innerhalb von beruflichen Belastungen und emotionalem Stress (46%), körperliche Anstrengung (33%), niemals (5,4%), andere Ursachen (15%, darunter Reisen, Schwangerschaft/ Geburt, Hitze, Erbrechen/ Durchfall, besondere Ereignisse/ Parties, Erschöpfung, Schmerz, Zahnarztbesuch oder andere medizinische Behandlungen, Saunabesuche, Symptome einer Unterversorgung mit Glukokortikoiden und Änderungen des Wetters). 96% der teilnehmenden Patienten waren mit einer Notfallkarte ausgestattet (Patienten mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz 96%, Patienten mit sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz 95%). Ein Notfallset (Suppositorien mit Glukokortikoiden oder Glukokortikoidampullen) hatten jedoch nur 30% der Patienten



(primäre Nebennierenrindeninsuffizienz 37%, sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz 22%).[30]

Im Zeitraum der Folgerhebung (zwei Jahre) wurden 78 Fälle mit Erbrechen berichtet. Jedoch erhielten nur 41% der Fälle eine Behandlung mit intravenösem Glukokortikoid, eine Behandlung mittels Glukokortikoidsuppositorien erhielten 18%, eine Erhöhung der oralen Glukokortikoiddosierung wurde in 30% der Fälle von den Patienten durchgeführt. In 12% der Fälle änderten die Patienten nichts an der Dosis.

Ein Vergleich der Patienten, die mindestens eine NNK während des Follow ups hatten, mit solchen, die keine hatten, zeigte, dass die Patienten mit NNK eine signifikant höhere Ausstattung mittels eines Notfallsets hatten (52% gegenüber 26%,  $p < 0,01$ ).

Patienten, die innerhalb des zweijährigen Beobachtungszeitraums mindestens eine NNK erlitten, berichteten in der Ersterhebung, dass sie ihre Glukokortikoiddosis bei Fieber anpassen würden (89% gegenüber 63%,  $p < 0,01$ ). Bei der Anpassung der Glukokortikoiddosis aufgrund von anderen Gründen, wie beruflicher Stress, physische Aktivität, chirurgische Intervention oder andere Gründe, ergab sich kein signifikanter Unterschied.

So konnte auch in den Folgerhebungsbögen eruiert werden, dass Patienten mit mindestens einer NNK öfter ihre Glukokortikoiddosis aufgrund von Fieber (89% der Patienten mit mindestens einer NNK im Follow up gegenüber 63% der Patienten ohne eine NNK,  $p < 0,01$ ) oder aufgrund anderer Ereignisse (78% der Patienten mit mindestens einer NNK im Beobachtungszeitraum gegenüber 62% der Patienten ohne NNK,  $p < 0,01$ ) anpassten. Im Hinblick auf Dosisanpassungen vor physischer Belastung oder beruflichem Stress fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied.

#### **4.9 Mortalität während des Follow ups**

Während des Beobachtungszeitraums der zwei Jahre, die das Follow up umschloss, starben zehn Patienten (vier weiblich, sechs männlich, davon fünf mit einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz und fünf mit einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz). Weitere Informationen sind in der bereits in Kapitel 4.6 vorgestellten Tabelle 26 und Tabelle 27 dargestellt. Von drei der verstorbenen Patienten konnte eine offizielle Todesbescheinigung angefordert werden. In den sieben verbleibenden Fällen wurden die Hinterbliebenen und Ärzte kontaktiert und zu den genaueren Todesumständen interviewt. Bei vier Patienten waren maligne Erkrankungen, Lungenembolien oder schwere Hypoglykämien bei einer begleitenden Typ I

Diabeteserkrankung dokumentiert. Bei vier Patienten wurde die Nebennierenrindenerkrankung oder die hypophysäre Unterfunktion als Todesursache dokumentiert, in zwei der Fälle in Kombination mit einer infektiösen Erkrankung. Zwei der Patienten hatten eine lange Krankheitsdauer bezüglich der Nebennierenrindenerkrankung (21 beziehungsweise 22 Jahre), ohne je eine NNK erlitten zu haben. Beide Patienten verstarben an einem akuten Kreislaufversagen, was der Nebennierenrindenerkrankung bzw. der hypophysären Unterfunktion zugeschrieben wurde. Der dritte verstorbene Patient litt an einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz und anderen Komorbiditäten. Obwohl dieser Patient bezüglich der Dosisanpassung der Glukokortikoide gut ausgebildet war, erlitt er rezidivierende NNK und verstarb schließlich an einer Kombination einer NNK und einer Infektionserkrankung. Der vierte Patient wies bezüglich des Morbus Addison eine Krankheitsdauer von zwei Jahren auf, bevor er die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ II erhielt. Seine Ehefrau berichtete, dass er die Medikation mit Hydrocortison einstellte, zum einen, da er glaubte, dass das Hydrocortison seine Blutzuckerwerte verschlechtern würde, zum anderen, da er die Gesamtzahl seiner Tabletten reduzieren wollte, als er orale Antidiabetika verschrieben bekam. Dieser Patient bekam eine Infektionserkrankung in deren Rahmen sich der klinische Zustand rapide verschlechterte und er schließlich nur eine Stunde nach der Aufnahme in das Krankenhaus verstarb. Im Falle des fünften Patienten ist die Todesursache nicht bekannt, eine NNK könnte zu dem Tod beigetragen haben. Bei diesem Patient waren rezidivierende Hyponatriämien sowohl durch den behandelnden Arzt als auch vom Patienten in den Folgerhebungsbögen dokumentiert. Durch den behandelnden Endokrinologen wurde eine eingeschränkte Compliance vermutet. In dem vorangegangenen Fragebogen wurde eine vorübergehende Erhöhung der Cortisonersatztherapie auf 20 mg Hydrocortison berichtet. Ursächlich hierfür wurde eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes mit Erschöpfung, Übelkeit und Schwäche angegeben, die zu einer stationären Aufnahme und einer nachfolgenden Erhöhung der oralen Hydrocortisondosis geführt hatten.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Studiendesign**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmalig prospektiv das Auftreten und die Umstände einer NNK bei Patienten mit einer chronischen Nebennierenenerkrankung mit einer oralen Glukokortikoidsubstitutionstherapie untersucht.

Eine Schwierigkeit, die NNK zu erfassen, war, eine geeignete Definition einer krisenhaften Verschlechterung zu finden. In der Literatur finden sich keine einheitlichen Definitionen anhand derer die retrospektiven Studien erstellt wurden. In der aktuellen Studie wurde eine NNK vor Studienbeginn anhand verschiedener Kriterien definiert. Hierfür waren das Vorhandensein verschiedener klinischer Symptome und eine therapeutische Behandlung mittels intravenöser Glukokortikoidgabe notwendig. Desweiteren führten wir erstmalig eine Einteilung der resultierenden Behandlung in verschiedene Schweregrade ein. Hierbei stand Grad I für eine ambulante Versorgung, Grad II für eine stationäre Behandlung und Grad III für eine intensivmedizinische Behandlung. Hintergedanke dieser Einteilung war, dass diese Graduierung am ehesten die Verschlechterung des Gesundheitszustandes während einer NNK abbildete. Bei Patienten, die in Grad IV der Einteilung fielen, also während der Studie verstarben, gehörte die intravenöse Gabe von Glukokortikoiden nicht zur Definition einer NNK, da es nicht wahrscheinlich ist, dass diese in allen Fällen angewandt wurde. Wir glauben, dass sich sowohl die Definition einer NNK als auch die Einteilung in die verschiedenen Grade als praktikabel und auch für zukünftige Studien als nutzbar gezeigt hat.

## **5.2 Patienten**

Unsere Studie zeigt eine gewisse Anzahl von Grenzen der Datenerhebung. Nicht alle Patienten beendeten die zwei Erhebungsjahre der Studie. Dies könnte zu einer Unterbewertung der Todesfälle, die durch eine NNK bedingt waren, führen. Im Hinblick auf die Zahl der Studienabbrecher zeigt sich diese mit 4,5 % eher gering und als dadurch unwahrscheinlich die Hauptuntersuchungspunkte der Studie beeinflusst zu haben. Außerdem sind bei einer Studienbefragung mittels eines zweijährigen Follow ups einige Studienabbrecher im Rahmen des drop outs zu verzeichnen. Aufgrund behördlicher Datenschutzbestimmungen konnten nicht alle Todesbescheinigungen beschafft werden und die telefonische Befragung bezüglich der genaueren Umstände des Todes durch die Hinterbliebenen und der Ärzte könnte nicht vollumgänglich die tatsächlichen Umstände widerspiegelt haben.

Die meisten Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben, wurden über verschiedene Behandlungszentren medizinisch versorgt, die auf die Behandlung von endokrinologisch Erkrankten spezialisiert sind. Dadurch kann es in der Studie dazu gekommen sein, dass weniger geschulte Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von NNK unterrepräsentiert sind. Obwohl die aktuelle Studie eine umfangreiche Zahl an Patienten mit

Nebennierenrindeninsuffizienz beinhaltet, könnte die Anzahl der Patienten zu klein gewesen sein, um weitere Risikofaktoren einer NNK umfassend zu identifizieren.

Initial wurde auch an die behandelnden Ärzte ein Anschreiben bezüglich des Studiendesigns geschickt. Darin wurde darum gebeten, im Falle einer NNK, Blut zu entnehmen und ein Serumröhrchen an die Universitätsklinik Würzburg zu senden. Leider erhielten wir im Rahmen dessen nur zwei Proben eines Patienten, weshalb die geplante Auswertung nach Interleukinen nicht erfolgen konnte.

### **5.3 Vergleiche zur Gesamtbevölkerung in Deutschland hinsichtlich Fehlzeiten am Arbeitsplatz**

Das Statistische Bundesamt erhebt regelmäßig Daten in verschiedenen Bereichen und veröffentlicht diese über seine Internetseite. [31][34] Somit können Vergleiche zwischen unserer Patientenpopulation, die an der Studie teilgenommen hat, und der deutschen Gesamtbevölkerung gezogen werden.

Betrachtet man zum Beispiel die Gewichtsentwicklung, lag diese bundesweit im Jahr 2009 bei 24,9 (Frauen) bzw. 26,3 (Männer) im Mittel.[34] Die Daten für das Jahr 2008 waren leider nicht mehr veröffentlicht. 2008 zeigte sich bei den männlichen Studienteilnehmer ein BMI Mittelwert von  $27,4 \pm 5,1$  (PNNRI  $26,3 \pm 6,1$ , SNNRI  $28,0 \pm 4,2$ ). Bei den weiblichen Studienteilnehmern lag der BMI Mittelwert 2008 bei  $26,0 \pm 6,5$  (PNNRI  $24,6 \pm 5,4$ , SNNRI  $28,1 \pm 7,2$ ).

2009 war der mittlere BMI Wert bei den männlichen Patienten bei  $27,4 \pm 5,6$  (PNNRI  $27,1 \pm 5,8$ , SNNRI  $27,6 \pm 5,5$ ) und bei den weiblichen Patienten bei  $26,3 \pm 6,7$  (PNNRI  $24,8 \pm 6,0$ , SNNRI  $28,4 \pm 7,1$ ).

Betrachtet man die Krankheitstage, die die Teilnehmer der Studie während des Follow ups angaben, waren die berufstätigen männlichen Patienten mit einer PNNRI im Jahre 2008 durchschnittlich 8,5 Tage krankheitsbedingt nicht arbeitsfähig, Männer mit einer sekundären NNRI durchschnittlich 6,4 Tage. Weibliche Studienteilnehmer, die in einem Beschäftigungsverhältnis standen, waren 2008 durchschnittlich 9,4 Tage (PNNRI) bzw. 7,8 Tage (SNNRI) nicht auf der Arbeit.

2009 zeigen sich bei den männlichen Studienteilnehmern durchschnittliche Fehltage von 6,8 Tagen (PNNRI) bzw. 7,3 Tagen (SNNRI). Bei den weiblichen Patienten 5,7 Tage (PNNRI) bzw. 12,5 Tage (SNNRI). Diese Durchschnittswerte ergeben sich aus allen genannten Krankheitstagen. Will man diese Zahlen mit den Veröffentlichungen des statistischen Bundesamtes vergleichen, muss man jedoch beachten, dass dort nur Krankheitsfälle erhoben

werden, die in der Dauer mindestens drei Tage betragen. Legt man den Studiendaten diese Auswertung zugrunde, zeigen sich folgende Daten. 2008 waren männliche Studienteilnehmer durchschnittlich 8,4 (PPNRI) bzw. 6,3 (SNNRI) Tage krankgeschrieben. Weibliche Patienten dagegen 9,3 (PPNRI) bzw. 7,6 (SNNRI) Tage. 2009 zeigte sich bei den Männern ein Krankenstand von 6,7 (PPNRI) bzw. 7,2 (SNNRI) Tagen. Bei den weiblichen Studienteilnehmern 5,6 (PPNRI) bzw. 12,3 (SNNRI) Tage. In der deutschen Gesamtbevölkerung betrug die durchschnittliche Krankendauer 2008 und 2009 8,4 Tage.

Vergleicht man die durchschnittliche Fehlzeit pro Jahr von allen Patienten, lag diese bei  $17 \pm 25$  Tagen, die durchschnittliche Fehlzeit über der deutschen Gesamtbevölkerung lag mit 8,4 Tagen deutlich unter diesem Schnitt.

In der Einleitung wurde aufgezeigt, dass in Studien gezeigt wurde, dass Patienten mit einer NNRI in ihrem Alltag eingeschränkt sind. Trotz einer etablierten Hormonersatztherapie gibt es bei vielen Betroffenen Einschränkungen des subjektiven Gesundheitszustandes. Es wurde gezeigt, dass ein hoher Anteil der Patienten in keinem Arbeitsverhältnis stand oder eine Arbeitsunfähigkeitsrente bezog. [28]

Schaut man auf die gesamtdeutsche Zahl der Menschen, die in keinem Arbeitsverhältnis standen, lag diese 2008 bei 7,8 % (7,4 % Männer, 8,2% Frauen). 2009 lag der Prozentsatz bei 8,1 % (Männer 8,3%, Frauen 7,9%). [31]

#### **5.4 Anpassung der Glukokortikoiddosis**

Interessanterweise zeigten Patienten, die während des zweijährigen Follow ups eine NNK erlitten, mehr Initiative im Hinblick auf Anpassungen der Glukokortikoiddosis im Vergleich zu Patienten, die keine NNK hatten. Ursächlich hierfür war wahrscheinlich das vermehrte Auftreten von früheren NNK, welche in der Ausgangsbefragung erhoben wurden. Diese Auswertungen zeigen jedoch auch, dass das Auftreten einer NNK bei betroffenen Patienten nicht alleine durch ein Mangelangebot von Hydrocortison durch fehlende oder mangelnde Dosisanpassung erklärt werden kann. Außerdem gibt unserer Studie Hinweise, dass Patienten bereits vor dem Auftreten einer NNK ihre orale Dosierungen erhöht hatten. Dies könnte darauf hinweisen, dass moderate Dosissteigerungen im Vorfeld das Auftreten einer NNK nicht verhindern können. [32] Während des zweijährigen Erhebungszeitraumes kam es zu 63,6 Verschlechterungen des Allgemeinzustandes pro 100 Patientenjahre. Von den Patienten, die eine solche Verschlechterung erlitten, passten 18% ihre orale Glukokortikoiddosis nicht an.

## **5.5 Häufigkeit einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes und der NNK**

In den zwei Jahren wurden Verschlechterungen des Allgemeinzustandes insgesamt in 488 Fragebögen [257 Folgerhebungsbögen (33%) von Patienten mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz und 231 (32%) der Folgerhebungsbögen bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz] berichtet. Dies entspricht einer Häufigkeit von 63,6 Verschlechterungen pro 100 Patientenjahren. Die Inzidenzrate von NNK lag mit einem Wert von 8,3/100 Patientenjahre hoch. Die Rate, die anhand dieser Studie erhoben wurde, war höher als die Rate, die anhand einer retrospektiven Studie der Universitätsklinik Würzburg erhoben werden konnte (6,3/100 Patientenjahre). [24] In der Literatur wurden anhand anderer retrospektiver Studien jedoch ähnliche Inzidenzraten wie in der aktuellen Studie beschrieben. Als Beispiele seien eine retrospektive Studie anhand eines Follow ups nach einer Adrenaektomie [27] und Erhebungen einer Selbsthilfegruppe für Patienten mit einer Nebennierenerkrankung in Großbritannien genannt. [3] Aus diesen Zahlen lässt sich die Wahrscheinlichkeit, eine NNK innerhalb zwölf Monate zu erleiden, für einen von zwölf Patienten herleiten.

In unserer aktuellen Studie zeigte sich eine hohe Inzidenzrate für NNK, obwohl alle Studienteilnehmer initial detaillierte Informationen und Anleitungen bezüglich der Notwendigkeit einer Dosisanpassung der Glukokortikoide in Stresssituationen erhielten. Dies zeigt deutlich die Notwendigkeit strukturierte Schulungen zu etablieren und zu verbessern. Ziel dieser Bemühungen sollte sein, künftige NNK und deren Folgen zu verhindern. Zieht man die in der Ersterhebung erfragten NNK Häufigkeit von 15/100 Patientenjahren heran, könnte man im Vergleich zu dem prospektiven Teil der Studie jedoch von einer Reduktion der Krisenhäufigkeit sprechen. Die detaillierte Patientenaufklärung erfolgte erst vor Start des zweijährigen Follow ups, was zu dieser Reduktion geführt haben könnte.

Auch auffällig ist, dass es in der vorliegenden Studie Patienten gibt, die während des kompletten Erhebungszeitraumes keine einzige NNK erlitten, während andere rezidivierend die Kriterien einer NNK erfüllten. Dies wurde bereits in anderen Studien mehrfach diskutiert. [8] Welche Ursachen dieser Krisenverteilung zugrunde liegen, ist bis heute noch nicht abschließend geklärt.

## **5.6 Risikofaktoren für eine NNK während des Follow ups**

Wirft man einen Blick auf die Ursachen, die einer NNK in unserer Studie vorausgingen, zeigen sich vielfältige Ursachen, die denen in anderen retrospektiven Studien ähnelten. [27] [15][21][3][24] Hauptursachen waren gastrointestinale Infektionen und andere infektiöse

Erkrankungen mit begleitendem Fieber. Da sich im Falle der gastrointestinalen Erkrankungen häufig auch Erkrankte des näheren Umfeldes mit diesen Symptomen fanden, bestätigt es die Vermutung, dass Infektionen hauptursächlich waren. In den Fällen einer gastrointestinalen Infektion mit Erbrechen und Durchfall sollte die Behandlung eigentlich immer in der intravenösen Gabe von Glukokortikoiden liegen, ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache. In 42 % der Fälle, in denen Erbrechen auftrat, erfolgte durch die Patienten jedoch lediglich eine Erhöhung der oralen Glukokortikoiddosis oder gar keine Veränderung. Dies unterstreicht ebenfalls die Notwendigkeit einer weiterreichenden Aufklärung, dass gastrointestinale Infektionen als einer der Hauptauslösefaktoren gelten und entsprechend gehandelt werden muss.

Überraschenderweise fand sich als ein häufiger Auslösefaktor (eigenständig und in Kombination mit anderen Ursachen) einer NNK emotionaler Stress. In 7 % der Fälle war dieser Stress der einzige Faktor, in denen keine weitere Ursache gefunden werden konnte. Der Zusammenhang zwischen dieser Art eines Stressors und der krisenhaften Entgleisung der Nebennierenerkrankung ist bislang unklar. Generell ist die genaue Pathophysiologie der NNK bis heute noch nicht abschließend geklärt. Bis dato zeigen sich Hinweise im Tiermodell, dass durch eine Dysregulation des TNF  $\alpha$  die Sensitivität für Lipopolysaccharide erhöht werden. [33] Die genauere Pathophysiologie erfordert weitere Untersuchungen.

Retrospektive Studien haben bereits eine Anzahl an Risikofaktoren für eine NNK identifiziert. Zum Beispiel primäre Nebennierenrindeninsuffizienz, weibliches Geschlecht, Komorbiditäten wie Asthma oder Diabetes mellitus und Diabetes insipidus. [21][3][24] In unserer Studie zeigte keines dieser Risikofaktoren einen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz der NNK. Es zeigte sich jedoch ein Trend zu höheren Inzidenzraten bei Patienten mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz und bei weiblichen Studienteilnehmern. Eine Erklärung für die fehlende Signifikanz dieser Trends könnte die geringere Anzahl der NNK in unserer Studie im Vergleich zu den retrospektiven Analysen sein. Dennoch zeigte sich ein Trend, dass Patienten mit einer SNNRI tendenziell weniger NNK während des Erhebungszeitraumes erlitten. Grund für diese geringere Inzidenzrate von NNK könnte zum Einen in einer verbliebenen endogenen Cortisolsekretion und/oder in der fehlenden Mineralokortikoidinsuffizienz zugeschrieben werden. Eine Mineralokortikoidinsuffizienz könnte besonders zu einem Kreislaufversagen beitragen. In unserer Studie konnten wir jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Hydrocortison- oder Fludrocortison-dosis und der Inzidenzrate der NNK aufzeigen. Beweise für diese Annahme gibt es aktuell noch nicht.

Eine Unterversorgung mit Hydrocortison könnte auf der einen Seite bei substituierten Patienten das Auftreten einer NNK direkt erleichtern. Auf der anderen Seite könnten zu hohe Dosen einen indirekten negativen Effekt haben, indem sie die Vulnerabilität für Infektionen steigern. Infektionen wurden jedoch als eines der Hauptursachen einer NNK identifiziert. Folglich scheinen erhöhte Dosierungen in der Ersatztherapie mit Hydrocortison mit dem Ziel NNK zu verhindern eher kontraproduktiv zu sein.

Als ein Risikofaktor für zukünftige NNK konnte in unserer Studie das Vorhandensein abgelaufener NNK identifiziert werden. Bereits in einer schwedischen Studie, die 2013 veröffentlicht wurde, [26] konnten Patienten, die bereits in der Vergangenheit mindestens eine NNK erlitten hatten, eine höhere Prävalenz für nachfolgende NNK zugeschrieben werden. Auch hier zeigte sich eine Verteilung, die die PNNRI als häufiger betroffen zeigte. Interessanterweise zeigte sich die Sterberate statistisch v.a. junger Männer mit einer autoimmunen Ursache der NNRI erhöht. Diese Patienten benötigen folglich besondere präventive Maßnahmen. Dennoch hatten zwei der Patienten, die während der Studie an einer NNK verstarben, in der Anamnese keine einzige NNK erlitten. Dies zeigt, dass es keine Patienten mit einer Nebennierenrindeninsuffizienz gibt, die kein Risiko haben, eine lebensbedrohliche NNK zu erleiden.

## **5.7 Mortalität**

Neben den beobachteten NNK, die unterschiedliche Maßnahmen der Intervention notwendig machten, konnten innerhalb der zwei Jahre zehn Todesfälle dokumentiert werden (insgesamt 1 % der Teilnehmerkohorte).

Bezüglich der aufgetretenen Todesfälle konnten vier von zehn Fällen einer NNK zugeschrieben werden, in einem fünften Fall könnte eine NNK ebenfalls mitursächlich gewesen sein. Drei der an einer NNK verstorbenen Patienten hatten zuvor keine einzige NNK erlitten. Somit hatten diese Patienten nicht den Risikofaktor bereits abgelaufener NNK in der Anamnese. Man kann daraus folgern, dass es keine Patienten gibt, die nicht der Gefahr einer lebensbedrohlichen NNK ausgesetzt sind. Ein anderer der während der Studierhebung verstorbenen Patienten habe laut Ehefrau die Medikation mit Hydrocortison im Vorfeld abgesetzt. Dies wurde bereits in anderen Artikel als Auslösefaktor einer NNK vermutet. [8] Bei einem weiteren verstorbenen Studienteilnehmer vermutete der behandelnde Endokrinologe eine eingeschränkte Compliance bezüglich der Medikation.

Bei einzelnen Patienten mit einer NNI wurden Kardiomyopathie und kardiale Schockzustände in Verbindung mit einer fulminanten NNK berichtet. [35][36][37] In zwei der vier Todesfälle



der vorliegenden Studie, könnte das Kreislaufversagen anderen Ursachen zugeschrieben werden, die von den behandelnden Ärzten missinterpretiert oder übersehen worden sein könnten. Der kausale Zusammenhang mit der NNK bleibt folglich weiterhin unsicher, was in dieser Studie jedoch unvermeidbar ist. Andererseits weisen eine Beendigung der Hydrocortisonsubstitution, rezidivierende Hyponatriämien oder eine Noncompliance bezüglich der Glukokortikoidtherapie stark auf eine NNK als hautsächliche Todesursache hin. Bereits in einer schwedischen Studie, die 2013 veröffentlicht wurde, [26] zeigten sich Hinweise, dass eine inadäquate Hormonsubstitution in Stresssituationen eine signifikante Todesursache bei Patienten mit einer SNNRI darstellt. In dieser Studie konnte ein Standardmortalitätsverhältnis von 8,9 (Konfidenzintervall 4,7-15,2) gefunden werden. In den meisten Fällen war eine Infektionserkrankung mit den Symptomen einer NNK assoziiert. In früheren Studien [8] zeigte sich eine mehr als zweifach erhöhte Mortalitätsrate bei Patienten mit einer PNNRI, dies v.a. durch kardiovaskuläre und infektiöse Ursachen. Jedoch auch das Auftreten von NNK trägt einen Anteil an der erhöhten Mortalität. Diese konnte bereits in früheren Studien nachgewiesen werden. In einer norwegischen Studie [8] konnten bei 130 Todesfällen von Patienten mit einer NNRI in 15% der Fälle auf die Nebennierenerkrankung zurückgeführt werden. Wahrscheinlich waren für diese Todesfälle NNK ursächlich. Retrospektive Registerstudien, die in Schweden an Patienten mit einer NNRI durchgeführt wurden, [8] zeigten in 12,6% und 8,3 % der Todesfälle eine endokrinologische Ursache. Auch hier wurde eine NNK als beteiligt vermutet.

Anhand unserer Studie konnte eine Mortalitätsrate von 0,5/100 Patientenjahre erhoben werden. Legt man diese Zahlen weiteren Berechnungen zugrunde, sprechen wir über Todesfälle zwischen 5526 und 10647 Patienten innerhalb der nächsten zehn Jahre, [8] wenn man die Prävalenz der NNRI von 2,18-4,20/10000 und eine europäische Bevölkerungsdichte von 507 Millionen zugrunde legt. [8][37] Die Daten zeigen eindrücklich, dass Patienten mit einer NNRI ein erhöhtes Mortalitätsrisiko haben, v.a. die Gefahr an einer Infektionserkrankung zu versterben. Das Auftreten einer NNK erhöht dabei die Mortalitätsrate. Dies zeigt erneut, wie wichtig es zum Einen ist, die Umstände des Auftretens von NNK zu verstehen, und zum Anderen, die Behandlung zu optimieren.

Zu Beginn der Studie war mit einer solch hohen Mortalitätsrate nicht zu rechnen gewesen. Diese Ergebnisse unterstreichen in eindrücklicher Weise die Notwendigkeit, die Präventionsstrategien zu verbessern. Vor allem vor dem Hintergrund, dass sich frühzeitige Interventionen mit einer intravenösen Gabe von Hydrocortison und Kochsalzinfusionen als effizient erwiesen haben. Die Beteiligung der Nebennierenerkrankung an den jeweiligen

Todesfällen bleibt weiterhin Gegenstand der Diskussion. In den meisten Fällen tritt eine NNK während einer Stresssituationen wie beispielsweise infektiöse Erkrankungen auf. Diese Situationen bergen an sich bereits ein gewisses Mortalitätsrisiko.

### **5.8 Aufklärung und Notfallausstattung**

Als die wichtigste Strategie für die Prävention von NNK wird die Aufklärung von betroffenen Patienten erachtet. [38] In Folge dessen ist es wichtig, dass Patienten im Rahmen des Empowerments detaillierte Informationen über ihre Erkrankung und die notwendigen Dosisanpassungen bei Stresssituationen erhalten. Desweiteren sollten Patienten einen Notfallausweis bei sich tragen und mit Glukokortikoiden für eine Notfallanwendung ausgestattet sein. Um eine schnelle und adäquate Glukokortikoidgabe gewährleisten zu können, sollten Patienten ebenfalls geschult werden, sich im Notfall die Glukokortikoide eigenständig (s.c. oder i.m.) verabreichen zu können. Somit könnten betroffene Patienten die zeitliche Verzögerung umgehen, die oft zustande kommt, wenn sie das professionelle System in Anspruch nehmen. [19]

Im Rahmen unserer Studie wurden alle Teilnehmer initial anhand detaillierter Informationen über die oben genannten Inhalte geschult. Auch waren nahezu alle Patienten mit einem Notfallausweis ausgestattet. Ein Notfallkit mit Glukokortikoiden und ein Training der Selbstbehandlung mit Glukokortikoiden fehlte in den meisten Fällen jedoch. Um alle Patienten einer detaillierten Schulung und Aufklärung zuzuführen und alle mit einem Notfallset auszustatten, werden noch große Bemühungen notwendig sein. Von Bedeutung könnte auch das Patiententraining sein, um deren Vorbehalte bezüglich einer eigenständigen Dosisveränderung zu überwinden und sie somit unabhängiger zu machen. Dabei hat sich gezeigt, dass die Selbstmedikation mit Glukokortikoiden ein großes Potential birgt, die Zeit zu verkürzen, eine suffiziente Abdeckung mit Glukokortikoiden in einer NNK zu erreichen. [20] Es ist dennoch unwahrscheinlich, dass eine zeitige Anpassung der oralen Glukokortikoidosis immer die Notwendigkeit einer intravenösen Hydrocortisongabe eliminieren kann.

Dies zeigt die Wichtigkeit besonders vor dem Hintergrund, da, wie von einigen der Studienteilnehmer berichtet, die Gabe von Glukokortikoide durch medizinisches Fachpersonal oft erst verspätet erfolgt. Dies erscheint besonders deshalb problematisch, da nach Expertenmeinung eine frühzeitige intravenöse Gabe von Hydrocortison als sehr wichtig erachtet wird. Ab einem „point of no return“ scheinen auch suffiziente Behandlungsstrategien als nicht mehr wirksam. [8] Im Rahmen dieser Ereignisse könnten fachlich supervidierte

Netzwerke sowohl für Betroffene als auch für medizinisches Fachpersonal etabliert bzw. bereits vorhandene Strukturen ausgebaut werden. Weiterhin sollten Patienten auch in der Selbstgabe von parenteralem Hydrocortison geschult werden, um die Dauer, bis eine solche seitens professionellen Personals verabreicht werden kann, zu verkürzen, auch im Hinblick der häufig erst verspäteten Cortisongabe durch Fachpersonal. Bezüglich der optimalen Behandlungszeiten wurden für eine Studie [19] 24 europäische Endokrinologen befragt. 20 von diesen gaben Zeitkriterien an, innerhalb dieser die Ankunftszeit der professionellen Helfer bei Patienten mit einer NNK und die Zeit, bis betroffene Patienten eine intravenöse Cortisongabe erhielten, liegen sollte. Hier konnte zwar gezeigt werden, dass die Ankunftszeit bei über 85% innerhalb der angestrebten Zeitspanne lag, 90% lagen im maximalen Zeitlimit. Die Anzahl von betroffenen Patienten, die nach dem Erstkontakt länger als das maximale Zeitlimit auf eine intravenöse Cortisongabe warten mussten, lag jedoch bei über 40%.

Viele Patienten, die im Rahmen einer stattgefundenen NNK kontaktiert wurden, zeigten Interesse an einer Möglichkeit, sich regelmäßig über Neuigkeiten ihrer Erkrankung zu informieren, bzw. sich untereinander auszutauschen. Auch fachliches Personal zeigte sich in unserer Studie nicht immer vollständig über die zugrundeliegende Erkrankung und die notwendigen Behandlungsschritte informiert. Dabei ist die Behandlung einer NNK, wenn richtig erkannt, einfach und effektiv. Initial erfolgt eine Bolusgabe von 100 mg Hydrocortison intravenös, im Anschluss erfolgt die Gabe von weiteren 200 mg Hydrocortison intravenös über 24 Stunden. Desweiteren sollte 0,9%ige NaCl-Lösung intravenös verabreicht werden. In der ersten Stunde sollten 1000 ml verabreicht werden.[8]

Eine Optimierung der Behandlungsabläufe könnte zu einer Verbesserung des Outcomes von Patienten mit einer NNK beitragen, vor allem vor dem Hintergrund, dass v.a. die verspätete Behandlung zu einer Erhöhung der Mortalitätsrate bei NNK beiträgt. [19]

## **6 Zusammenfassung**

Zusammenfassend ist die Inzidenz von NNK bei Patienten mit einer chronischen Nebennierenrindeninsuffizienz auch bei geschulten Patienten hoch. Das Auftreten der NNK ist zudem mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verknüpft. In der heutigen Zeit sterben weiterhin Patienten an den Folgen ihrer chronischen NNRI trotz einer adäquaten Behandlung. Legt man die oben genannten Zahlen zugrunde, werden in den nächsten zehn Jahren zwischen 5526 und 10647 Patienten an einer behandelbaren NNK versterben. Dies macht die Notwendigkeit, die genauen Umstände und Ursachen einer NNK zu verstehen, noch wichtiger. Die Analysen der Risikofaktoren einer NNK haben jedoch nur ein begrenztes

Potential, Patienten mit einem besonders hohen Risiko für das Auftreten von NKK zu identifizieren. Patientenaufklärungen im Hinblick auf Dosisanpassungen der Glukokortikoide in Stresssituationen werden die intravenösen Gaben von Glukokortikoiden nicht unnötig machen, um eine drohende NNK zu verhindern. Anstrengungen um eine einheitliche Patientenaufklärung mit dem Training der Selbstbehandlung mit parenteralem Hydrocortison werden essentiell sein, um die NNK als Todesursache zu verhindern. Die aktuelle Studie zeigt, dass die bisherigen Anstrengungen, eine einheitliche und breite Informationsgrundlage zu vermitteln, nicht ausreichend sind. Denn auch bei medizinischem Fachpersonal besteht anscheinend nach wie vor die Notwendigkeit einer intensiveren Schulung und Aufklärung. In mehreren telefonischen Kontakten berichteten Patienten, dass sich ärztliche Kollegen nur zurückhaltend auf eine ausreichend hohe intravenöse Cortisongabe einlassen konnten, in einem Fall sogar, obwohl der betroffene Patient einen Notfallausweis bei sich trug. Auch in der Laienpresse wurde von einem Fall berichtet, in dem laut Aussage der Patientin eine Cortisonanpassung nicht ausreichend erfolgte.[40] Da die meisten tätigen Ärzte nur sehr selten mit dem Krankheitsbild einer NNK konfrontiert sind, reagieren diese rezidivierend nicht adäquat.[8] Auch zeigen sich die Symptome einer NNK häufig sehr unspezifisch, weshalb es vielen Ärzten schwer fallen mag, diese zu erkennen. Da eine frühzeitige Intervention für ein gutes Out Come jedoch unverzichtbar ist, sollten weitere Anstrengungen gemacht werden, auch ärztliche Kollegen über diese Erkrankung und deren Behandlung aufzuklären. Weiterhin zeigt sich auch die Schulung von Familie und Freunden als sinnvoll, um das Aktionspotential im Falle einer akuten Verschlechterung der Nebennierenrindenerkrankung zu verstärken.

423 Fragebögen waren für die Ersterhebung verfügbar, insgesamt schlossen 364 Patienten (84%) das gesamte follow up über 2 Jahre ab. 767,5 Patientenjahre konnten über die Studie erfasst werden. Innerhalb der Erhebungszeit wurde von 64 NNK berichtet. Dies entspricht einer Häufigkeit von 8,3 Krisen/100 Patientenjahre. Als Hauptauslösefaktoren konnten gastrointestinale Infektionen, Fieber und emotionaler Stress erkannt werden. Die Häufigkeit entsprach 20%. Jedoch auch andere Stressoren konnten identifiziert werden. Hier zeigten sich zum Beispiel Operationen, starke Schmerzen, Hitze, anstrengende körperliche Betätigung und Schwangerschaft als ursächlich. In 7% der Fälle konnte bei einer plötzlichen Verschlechterung des Zustandes keine auslösende Ursache gefunden werden. Es fand sich jedoch, dass Patienten, die in ihrer Anamnese bereits eine oder mehrere NNK erlitten hatten, ein höheres Risiko für eine erneute Entgleisung auswiesen. (Odds ratio 2,85, 95%

Konfidenzintervall 1.5–5.5, p 0,01) Andere Risikofaktoren konnten in der aktuellen Studie nicht identifiziert werden. Während des Erhebungszeitraumes von zwei Jahren verstarben insgesamt zehn Patienten. Vier dieser Todesfälle konnte einer NNK als Todesursache zugeordnet werden. Dies entspricht einer Mortalitätshäufigkeit von 0,5/100 Patientenjahre. Somit war in unserer Studie die NNK-assoziierte Mortalität 6% der NNK.

Unsere Studienteilnehmer wurden zu Beginn des Follow ups detailliert über die Notwendigkeit von Dosisanpassungen und der Inanspruchnahme von professionellen Helfern aufgeklärt. Dennoch zeigte sich im Vergleich zu anderen Studien mit 8,3 NNK/100 Patientenjahre keine reduzierte NNK-Häufigkeit. Jedoch konnte durchaus eine Reduktion der NNK-Häufigkeit im Vergleich zu den Daten im Ersterhebungsbogen gezeigt werden. Neben der Notwendigkeit, die Patientenaufklärung zu verbessern, zeigte die vorliegende Studie jedoch auch, dass weitere Anstrengungen gemacht werden müssen, um das Vorgehen vor und bei einer NNK weiterhin zu optimieren. So sind die genauen Umstände, die zu einer NNK führen, bis heute noch nicht detailliert geklärt. Zwar konnten einige Risikofaktoren und auslösende Situationen identifiziert werden, jedoch nicht die Frage, warum einige Patienten eine NNK bekommen und Andere nicht. In diesem Zusammenhang besteht auch weiterhin die Frage, warum einige Patienten gut auf eine Erhöhung der oralen Cortisondosis reagieren und Andere trotz der Erhöhung in eine NNK kommen. Hieraus ergibt sich die Frage, ob es Patienten gibt, die sensitiver auf das Cortison reagieren, und wenn dies der Fall ist, warum. Hierfür könnte sprechen, dass es Patienten gibt, die rezidivierend in eine NNK kommen, während Andere nie ein Krise erleiden. Auch wird es weiterhin Anstrengungen und neue Strategien brauchen, eine schnellstmögliche Intervention im Falle einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu gewährleisten. Hier sind bessere, flächendeckende Aufklärungen für medizinisches Fachpersonal und/oder die Verbesserung der mitgeführten Notfallkarten notwendig. Eine Strategie, die Interventionszeit zu verkürzen, wäre der Ausbau der Selbstinjektionen durch den betroffenen Patienten oder dessen Angehörige.

# 7 Anhang

<b>Universitätsklinikum Würzburg</b> <small>Klinikum der Bayrischen Julius-Maximilians-Universität</small>	Prospektive Studie zum Aufteilen von Nebennierenknoten bei Patienten mit chronischer Nebennierenrindendysplasie	<b>Folgerhebungsbogen</b> PID <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 20px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span>																		
Datum: <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> / <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> / <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> <small>Tag / Monat / Jahr</small>	Email: _____																			
1. Bitte geben Sie Ihren Namen und Ihr Geburtsdatum an	Vorname _____ Nachname _____ Geburtsdatum <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> / <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> / <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> <small>Tag / Monat / Jahr</small>																			
2. Wie groß sind Sie?	<span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> cm																			
3. Wie viel wiegen Sie?	<span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> , <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 20px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> kg																			
4. Sind Sie berufstätig?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> berentet <b>wenn ja,</b> Wie viele Tage haben Sie in den letzten 6 Monaten krankheitsbedingt am Arbeitsplatz gefehlt? <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> Tage																			
5. Welches "Cortison"-Präparat nehmen Sie aktuell ein?	<input type="radio"/> Hydrocortison <input type="radio"/> Prednison oder Prednisolon <input type="radio"/> CortisonAcetat (z.B. Cortison CIBA) <input type="radio"/> Dexamethason <input type="radio"/> sonstiges, bitte angeben																			
6. In welcher Dosierung und zu welcher Uhrzeit nehmen Sie das "Cortison"-Präparat ein?	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 40%; text-align: center;">Uhrzeit</th> <th style="width: 50%; text-align: center;">Menge in mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Dosis</td> <td style="text-align: center;"><span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> <small>hh : min</small></td> <td style="text-align: center;"><span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> , <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span></td> </tr> <tr> <td>2. Dosis</td> <td style="text-align: center;"><span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> <small>hh : min</small></td> <td style="text-align: center;"><span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> , <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span></td> </tr> <tr> <td>3. Dosis</td> <td style="text-align: center;"><span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> <small>hh : min</small></td> <td style="text-align: center;"><span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> , <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span></td> </tr> <tr> <td>4. Dosis</td> <td style="text-align: center;"><span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> <small>hh : min</small></td> <td style="text-align: center;"><span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> , <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Gesamtmenge (in mg) pro Tag</td> <td style="text-align: center;"><span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> , <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span></td> </tr> </tbody> </table>			Uhrzeit	Menge in mg	1. Dosis	<span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> <small>hh : min</small>	<span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> , <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span>	2. Dosis	<span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> <small>hh : min</small>	<span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> , <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span>	3. Dosis	<span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> <small>hh : min</small>	<span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> , <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span>	4. Dosis	<span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> <small>hh : min</small>	<span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> , <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span>	Gesamtmenge (in mg) pro Tag		<span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> , <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span>
	Uhrzeit	Menge in mg																		
1. Dosis	<span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> <small>hh : min</small>	<span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> , <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span>																		
2. Dosis	<span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> <small>hh : min</small>	<span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> , <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span>																		
3. Dosis	<span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> <small>hh : min</small>	<span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> , <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span>																		
4. Dosis	<span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> : <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> <small>hh : min</small>	<span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> , <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span>																		
Gesamtmenge (in mg) pro Tag		<span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> , <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span>																		

Informationen bei Patienten mit chron. Nebennierenrindendysplasie

Folgerhebungsbogen V1.2 Final 150508/200\_GH

F 1 - 2 (4)

Abbildung 3: Folgerhebungsbogen I

<b>Universitätsklinikum Würzburg</b> Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität	Prospektive Studie zum Aufteilen von Nebennierenkrisen bei Patienten mit chronischer Nebennierenrindenneurufteizienz	<b>Folgerhebungsbogen</b> PID <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 20px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span>
-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**7. Mussten Sie in der letzten Zeit (z.B. aufgrund eines Infektes) eine vorübergehende Erhöhung Ihrer Cortisondosis vornehmen?**

ja  nein

**wenn ja, Gründe angeben (Mehrfachnennungen möglich)**

<input type="checkbox"/> Fieber / Infekte	<input type="checkbox"/> vor sportlicher Betätigung
<input type="checkbox"/> beruflicher Stress	<input type="checkbox"/> vor Operationen
<input type="checkbox"/> andere, bitte nennen	_____
	_____

**8. Welche sonstigen Hormone nehmen Sie ein?**

<input type="checkbox"/> Fludrocortison (Astonin H)	_ ,  _	Dosis (mg/Tag)
<input type="checkbox"/> DHEA	_ _ _	Dosis (mg/Tag)
<input type="checkbox"/> L-Thyroxin	_ _ _	Dosis (µg/Tag)
<input type="checkbox"/> orales Kontrazeptivum ("Pille")	<input type="checkbox"/> weibliche Hormonersatztherapie	
<input type="checkbox"/> Testosteron	<input type="checkbox"/> Minirin (Vasopressin-Analoga)	
<input type="checkbox"/> Wachstumshormon		

**9. Haben Sie in den letzten 6 Monaten eine akute Verschlechterung Ihrer Nebennieren-/Hypophysenerkrankung erlebt?**

ja  nein

**wenn ja, bitte näher beschreiben:**

**A Beschwerden (Mehrfachnennungen möglich) :**

<input type="checkbox"/> Übelkeit	<input type="checkbox"/> Starke Erschöpfung
<input type="checkbox"/> Schwäche	<input type="checkbox"/> Erbrechen
<input type="checkbox"/> Durchfall	<input type="checkbox"/> Unterzuckerung
<input type="checkbox"/> Blutdruckabfall	<input type="checkbox"/> Sonstiges, bitte angeben

**B Welche Behandlung wurde daraufhin veranlasst? (bitte nur 1 Angabe) :**

<input type="radio"/> keine ärztl. Behandlung	<input type="radio"/> ambulante ärztl. Behandlung
<input type="radio"/> stationäre Behandlung im Krankenhaus	<input type="radio"/> Aufnahme auf Intensivstation

**C Welche "Cortison"-Anpassung ist im Rahmen der klinischen Verschlechterung erfolgt ? (bitte nur 1 Angabe)**

<input type="radio"/> keine Veränderung	<input type="radio"/> "Cortison"-Zäpfchen (z.B. Rectodelt)
<input type="radio"/> nur Erhöhung der Tabletendosis	<input type="radio"/> "Cortison"-Gabe über Vene/ Spritze

Nebennieren bei Patienten mit chron. Nebennierenrindenneurufteizienz

Folgerhebungsbogen V1.2 Final 100507/205\_04

F 1 - 3 (4)

Abbildung 4: Folgerhebungsbogen II

<b>Universitätsklinikum Würzburg</b> <small>Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</small>	<small>Prospektive Studie zum Aufleben von Nebennierenkrisen bei Patienten mit chronischer Nebennierenrindendrüsenauffälligkeit</small>	<b>Folgerhebungsbogen</b> <b>PID</b> <input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>		
<p>In welchen Situationen sind diese Verschlechterungen in den <b>letzten 6 Monaten</b> aufgetreten (Mehrfachnennungen möglich) ?</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input type="checkbox"/> Fieberhafter Infekt  <input type="checkbox"/> Vergessen der Einnahme des "Cortison"-Präparats  <input type="checkbox"/> Unfall  <input type="checkbox"/> Absetzen der Medikamente durch einen Arzt    <input type="checkbox"/> psychischer Stress  <input type="checkbox"/> Harnwegsinfekt             </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input type="checkbox"/> Operationen  <input type="checkbox"/> Magen-Darm Infekt  <input type="checkbox"/> starke körperliche Aktivität  <input type="checkbox"/> Absetzen/Dosisreduktion der Medikamente durch eigene Entscheidung  <input type="checkbox"/> nicht bekannt  <input type="checkbox"/> sonstige Situationen, bitte näher benennen    <input type="text"/>  <input type="text"/> </td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/> Fieberhafter Infekt <input type="checkbox"/> Vergessen der Einnahme des "Cortison"-Präparats <input type="checkbox"/> Unfall <input type="checkbox"/> Absetzen der Medikamente durch einen Arzt  <input type="checkbox"/> psychischer Stress <input type="checkbox"/> Harnwegsinfekt	<input type="checkbox"/> Operationen <input type="checkbox"/> Magen-Darm Infekt <input type="checkbox"/> starke körperliche Aktivität <input type="checkbox"/> Absetzen/Dosisreduktion der Medikamente durch eigene Entscheidung <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> sonstige Situationen, bitte näher benennen  <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Fieberhafter Infekt <input type="checkbox"/> Vergessen der Einnahme des "Cortison"-Präparats <input type="checkbox"/> Unfall <input type="checkbox"/> Absetzen der Medikamente durch einen Arzt  <input type="checkbox"/> psychischer Stress <input type="checkbox"/> Harnwegsinfekt	<input type="checkbox"/> Operationen <input type="checkbox"/> Magen-Darm Infekt <input type="checkbox"/> starke körperliche Aktivität <input type="checkbox"/> Absetzen/Dosisreduktion der Medikamente durch eigene Entscheidung <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> sonstige Situationen, bitte näher benennen  <input type="text"/> <input type="text"/>			
<p>10. Mussten Sie in den <b>letzten 6 Monaten</b> aus einem anderen Grund stationär im Krankenhaus behandelt werden?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <input type="radio"/> ja              wenn ja, bitte Grund angeben  <input type="text"/>  <input type="text"/> </div> <div style="text-align: center;"> <input type="radio"/> nein             </div> </div> <p style="text-align: center;"><b>Bitte fügen Sie, wenn möglich, die entsprechenden Arztbriefe bei!</b></p>				
<p>11. Wie würden Sie Ihre körperliche Belastbarkeit einschätzen?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center; margin-top: 10px;"> <span style="text-align: center;">sehr gut</span> <span style="text-align: center;">sehr schlecht</span> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> <input type="radio"/> 1    <input type="radio"/> 2    <input type="radio"/> 3    <input type="radio"/> 4    <input type="radio"/> 5             </div>				
<h2 style="margin: 0;">Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!</h2>				

Nebennierenkrisen bei Patienten mit chron. Nebennierenrindenauffälligkeit
Folgerhebungsbogen V 1.2 Final 15052017\_03
F 1 - 4 (4)

Abbildung 5: Folgerhebungsbogen III



## **8 Literaturverzeichnis**

- 1: Arlt, W., Adrenal insufficiency, *Clinical Medicine* 8:211-15, 2008.
- 2: Bergthorsdottir, R., Leonsson-Zachrisson, M., Odén, A. and Johannsson, G., Premature Mortality in Patients with Addison's Disease: A Population-Based Study, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(12):4849-4853, 2006.
- 3: White, K. and Arlt, W., Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event, *European Journal of Endocrinology* 162: 115-120, 2010.
- 4: Løvås K., Loge, J.H., Husebye E.S., Subjective health status in Norwegian patients with Addison disease, *Clinical Endocrinology (Oxf)* 56, 81-88, 2002.
- 5: Bensing S., Brandt L., Tabaroj F., Sijoberg O., Nilsson B., Ekblom A., Blomqvist P., Kampe O., Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency, *Clinical Endocrinology (Oxf)* 69:697-704, 2008.
- 6: Tomlinson, J., Holden, N., Hills, R., Wheatley, K., Clayton, R., Bates, A., Sheppard, M. and the West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group, Association between premature mortality and hypopituitarism, *The Lancet* 357: 425-31, 2001.
- 7: Ehrhart-Bornstein, M., Hinson, J., Bornstein, S., Scherbaum, W. and Vinson, G., Intraadrenal Interactions in the Regulation of Adrenocortical Steroidogenesis, *Endocrine Reviews* 19(2): 101-143, 1998.
- 8: Allolio, B., Adrenal crisis. Extensive Expertise in Endocrinology, *European Journal of Endocrinology* (2015) 172, R115-R124, 2015.
- 9: Aguilera, G., HPA axis responsiveness to stress: Implications for healthy aging, *Experimental Gerontology* doi: 10.1016/j. Exger.2010.08.023, 2010.
- 10: Oelkers, W., Adrenal Insufficiency, Oktober 17, *The New England Journal of Medicine*, Review Article: 1206-1212, 1996.
- 11: de Herder, W. and van der Lely, A., Addisonian Crisis and Relative Adrenal Failure, *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 4:143-147, 2003.
- 12: Arlt, A., Allolio, B., Adrenal insufficiency, *The Lancet* 361: 1881-93, 2003.
- 13: Chakera, A., Vaidya, B., Addison Disease in Adults: Diagnosis and Management, *The American Journal of Medicine* 123, 409-413, 2010.
- 14: Laureti, S., Vecchi, L., Santeusano, F., and Falorni, A., Is the Prevalence of Addison's Disease Underestimated?, *Clinical Endocrinology and Metabolism* 84(5): 1762, 1999.
- 15: Reisch, N., Willige, M., Kohn, D., Schwarz, H.P., Allolio, B., Reincke, M., Quinkler, M., Hahner, S., Beuschlein, F., Frequency and cause of adrenal crisis over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency, *European Journal of Endocrinology*, 167, 35-42.
- 16: Bleicken, B., Hahner, S., Vents, M., Quinkler, M., Delayed Diagnosis of Adrenal Insufficiency is common: A Cross-Sectional Study in 216 Patients, *Endocrine Reviews* 19(2): 101-143, 2010.
- 17: Tiede, N., Hofbauer, L., Bornstein, S., Kirch, W., Therapie des Morbus Addison, *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 135: 1561-1562, 2010.
- 18: Groves RW., Houghton BJ., Monson JP., Corticoid replacement therapy: Twice or thrice daily?, *Journal of the Royal Society of Medicine* 81, 514-516, 1988.
- 19: Hahner, H., Hemmelmann, N., Quinkler, M., Beuschlein, F., Spinnler, C., Allolio, B., Timelines in the management of adrenal crisis - targets, limits and reality, *Clinical Endocrinology* (2014), 0, 1-6, 2014.
- 20: Hahner S., Burger-Stritt S., Allolio B., Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency, *European Journal of Endocrinology* 169:147-154.
- 21: Omori K., Nomura K., Shimizu S., Omori N., Takano K., Risk factors for adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency, *Journal of Endocrinology* 50:745-752, 2013.

- 22: Hahner, S., Arlt, W., Allolio, B., Die Nebennierenkrise; Diagnostisches und therapeutisches Management der akuten Nebennierenrindeninsuffizienz, *Der Internist* 44;1243-1252, 2003.
- 23: Schweiger, B., Zeitler, P., Eppley, S., Swietlik, M., Barker, J., Using the Electronic Medical Record to Improve Education in Patients at Risk for Adrenal Insufficiency, *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2010: 964525, 2010.
- 24: Hahner, S., Loeffler, M., Bleicken, B., Drechsler, C., Milovanovic, D., Fassnacht, M., Venz, M., Quinkler, M. and Allolio, B., Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies, *European Journal of Endocrinology* 162 597-602, 2010.
- 25: Erichsen, M., Løvås, K., Fougner, K., Svartberg, J., Hauge, E., Bollerslev, J., Berg, J., Mella, B., Husbye, E., Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death, *European Journal of Endocrinology* 160: 233-237, 2009.
- 26: Burman, P., Mattsson, A.F., Johannsson, G., Hoybye, C., Holmer, H., Dahlqvist, P., Berinder, K., Engstrom, B.E., Ekman, B., Erfurth, E.M., Svensson, J., Wahlberg, J., Karlsson, F.A., Death among adult patients with hypopituitarism: hydrocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98:1466-1475.
- 27: Ritzel, K., Beuschlein, F., Mickisch, A., Osswald, A., Schneider, H.J., Schopohl, J., Reincke, M., Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98:3939-3948.
- 28: Hahner, S., Loeffler, M., Fassnacht, M., Weismann, D., Koschker, A.-C., Quinkler, M., Oliver Decker, Arlt, W., Allolio, B., Impaired Subjective Health Status in 256 Patients with Adrenal Insufficiency on Standard Therapy Based in Cross-Sectional Analysis, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92(10):3912-3922.
- 29: Bleicken, B., Hahner, S., Loeffler, M., Venz, M., Allolio, B., Quinkler, M., Impaired subjective health status in chronic adrenal insufficiency: impact of different glucocorticoid replacement regimens, *European Journal of Endocrinology* 159 811-817, 2008.
- 30: Promotionsarbeit D. Milovanovic zum Thema: Retrospektive Studie zum Auftreten von Nebennierenkrisen bei Patienten mit chronischer Nebennierenrindeninsuffizienz.
- 31: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/Indikatoren/LangeReihen/Arbeitsmarkt/lrarb002.html>.
- 32: Aso K., Izawa M., Higuchi A., Kotoh S., Hasegawa Y., Stress doses of glucocorticoids cannot prevent progression of all adrenal crisis, *Clin Pediatr Endocrinol* 18:23-27, 2009.
- 33: Koniaris, L.G., Wand, G., Wright, T.M., TNF mediates a murine model of Addison's crisis, *Shock*. 2001;15:29-34.
- 34: <https://www.gbe-bund.de>.
- 35: Sherlock, M., Gittoes, N.J., Arlt, W., Adrenal crisis causing critical illness related reversible myocardial dysfunction, *Clinical Endocrinology (Oxf)* 68: 667-669, 2008.
- 36: Krishnamoorthy, A., Mentz, R.J., Hyland, K.A., et al, A crisis of the heart: an acute reversible cardiomyopathy bridged to recovery in a patient with Addison's disease, *American Society of Artificial Internal Organs Journal* 59: 668-670, 2013.
- 37: Wolff, B., Machill, K., Schulzki, I., Schumacher, D., Werner, D., Acute reversible cardiomyopathy with cardiogenic shock in a patient with Addisonian crisis: a case report, *International Journal of Cardiology* 116: e71-e73, 2007.
- 37: [www.ec.europa.eu/eurostat](http://www.ec.europa.eu/eurostat).
- 38: Husebye, E.S., Allolio, B., Arlt, W., Badenhop, K., Bensing, S., Betterle, C., Falorni, A., Gan E.H., Hulting, A.L., Kasperlik-Zaluska, A., Kampe, O., Lovas, K., Meyer, G., Pearce, S.H., Consensus statement on the diagnosis, treatment and the follow-up of patients with primary adrenal insufficiency, *Journal of Internal Medicine* 275:104-115.
- 40: Kneller, B., Wenn der Eingriff zum Alptraum wird, *Main Echo*, Oktober 2014.

## **9Danksagung**

Die vorliegende Studie wurde im Sommersemester 2016 von der medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg als Dissertation angenommen und im Wintersemester 2016/17 abgeschlossen. Zum erfolgreichen Abschluss des Promotionsprojektes haben viele Personen einen Anteil beigetragen.

Zuvorderst darf ich meiner Doktormutter Frau Professor Dr. med. Stefanie Hahner (Würzburg) ganz herzlich für die Betreuung und die vielfältige Unterstützung der Dissertation bis zum heutigen Tag danken. Posthum möchte ich an dieser Stelle Herrn Professor Dr. med. Bruno Allolio (Würzburg) für die Anregung dieser Arbeit und seiner kritischen und stets hilfreichen Hinterfragung des vorliegenden Themas danken. Frau Professor Dr. med. Martina Prelog (Würzburg) darf ich für die Bereitschaft zur Übernahme des Zweitgutachtens meinen besten Dank aussprechen. Ein weiterer Dank geht an Herrn Privatdozent Dr. med. Dr. rer. nat. Matthias Kroiss für die spontane Bereitschaft als Zweitprüfer an meinem Rigorosum teilzunehmen. Ebenfalls möchte ich Frau Danijela Milovanovic für die Vorarbeit zu der vorliegenden prospektiven Studie danken. Ebenso den Mitarbeitern der Medizinischen Klinik 1/Endokrinologie für deren Unterstützung und Engagement.

Nicht zuletzt danke ich von Herzen meiner Familie, die mich nicht nur während meines gesamten Studiums und bisherigen Berufslebens, sondern insbesondere auch während meiner Doktorarbeit begleitet, unterstützt und stets ermutigt hat. Meinem Vater danke für die Hilfe mit den elektronischen Medien und Programmen, meiner Mutter und Schwester für das Redigieren meiner Arbeit.