

Abschlussbericht

Studientitel:

Pharmakokinetik der subkutanen Hydrocortisonapplikation im Vergleich zur intramuskulären Gabe bei Patienten mit chronischer Nebenniereninsuffizienz

Pharmakokinetische Studie (Bioäquivalenzstudie) unter Einsatz eines bereits für die intravenöse und intramuskuläre Gabe zugelassenen Medikamentes, open label, 12 Studienpatienten
November 2011 bis Juli 2012

Kurzbezeichnung:	PHYSCA-Studie
Studien-Nr. des Sponsors:	PHYSCA-1
Prüfprodukt:	Hydrocortison (Pfizer®), 100mg in 2ml Lösungsmittel
Sponsor der klinischen Prüfung:	Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik I Oberdürrbacher Str. 6 97080 Würzburg Ansprechpartner des Sponsors: Prof. Dr. Bruno Allolio
Leiter der klinischen Prüfung:	PD Dr. med. Stefanie Hahner, Schwerpunkt Endokrinologie Medizinische Klinik und Poliklinik I Universitätsklinikum Würzburg Oberdürrbacher Str. 6 97080 Würzburg Tel.: +49-931/201-39937 e-mail: hahner_s@medizin.uni-Wuerzburg.de

Statistiker:	PD Dr. med. Stefan Störck Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik I Oberdürrbacher Str. 6 97080 Würzburg
Studienbeginn:	November 2011
Studienabschluss:	Juli 2012
Anzahl der Patienten:	12 Studienpatienten
Angewandte Normen:	GCP-guidelines (CPMP/ICH/135/95), EMA notes for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 4.0)
Autor(en) des Abschlussberichtes:	PD Dr. med. Stefanie Hahner Cand. med. Stephanie Burger-Stritt
Version / Datum:	Version1/ 5. April 2013

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	4
2. Einleitung	7
3. Prüfprodukt und Prüfverfahren	8
3.1 Beschreibung des Medizinproduktes	8
3.2 Klinischer Prüfplan	8
4. Ergebnisse.....	10
5. Diskussion und Schlussfolgerungen	17
6. Abkürzungen und Definitionen	20
7. Ethische Gesichtspunkte.....	21
8. Prüfstellen und Verwaltungsstruktur der Prüfung	22
9. Unterschriftenblatt.....	23
10. Anhang zum Bericht.....	24

1. Zusammenfassung

Titel der Studie:

Pharmakokinetik der subkutanen Hydrocortisonapplikation im Vergleich zur intramuskulären Gabe bei Patienten mit chronischer Nebenniereninsuffizienz
EudraCT- Nr. 2011-002687-25

Studien-Nr. des Sponsors:

PHYSCA-1

Sponsor:

Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik I
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg

Ansprechpartner des Sponsors:

Prof. Dr. Bruno Allolio
Telefon: 0931 201 3902
E-mail: allolio_b@medizin.uni-wuerzburg.de

Prüfprodukt(e):

Hydrocortison (Pfizer®), 100mg in 2ml Lösungsmittel

Leiter der klinischen Prüfung:

PD Dr. Stefanie Hahner
Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik I
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel 0931-201-39937
e-mail: hahner_s@medizin.uni-wuerzburg.de

Studienzentren / Hauptprüfer:

Studienzentrum (monozentrische Studie):
Universitätsklinikum Würzburg
Medizinische Klinik und Poliklinik I

Schwerpunkt Endokrinologie

Oberdürrbacher Str. 6, D-97080 Würzburg

Hauptprüfer:

PD Dr. med. Stefanie Hahner,

Studienziel:

Evaluation der Pharmakokinetik von Hydrocortison nach subkutaner Gabe im Vergleich zur intramuskulären Injektion für die notfallmäßige Glucocorticoidgabe bei Nebennierenkrisen

Klinische Endpunkte:

Primärer Studienendpunkt: Pharmakokinetik von Hydrocortison nach subkutaner Gabe

Sekundäre Endpunkte: Sicherheit und Patientenakzeptanz der subkutanen Gabe im Vergleich zur intramuskulären Gabe, Suppressiv Effekte auf das Plasma-ACTH als indirekter Wirknachweis

Sicherheit: Dokumentation unerwünschter Ereignisse

Studiendesign:

Bioäquivalenzstudie

kontrollierte, offene, randomisierte,
monozentrische Phase -II- Studie

Fallzahl (geplant und analysiert):

12 Patienten

Versuchspersonen (Diagnose und Haupteinschlusskriterien):

Haupt-Einschlusskriterien: Männliche und weibliche Probanden mit einer chronischen primären Nebenniereninsuffizienz infolge einer Autoimmunadrenitis oder einer bilateralen Adrenalektomie unter Standardglucocorticoidsubstitutionstherapie (Erstdiagnose min. 12 Monate zurückliegend), stabile aktuelle Medikamenteneinnahme, negativer Schwangerschaftstest und adäquate Kontrazeption

Verfahren der Prüfung / Behandlungen :

Studienintervention: subkutane Gabe von 100 mg Hydrocortison, nachfolgende Blutentnahmen zur Cortisol und ACTH- Bestimmung sowie Sammlung von Speichelproben über 4 Stunden

Kontrollintervention: subkutane Gabe von 0.9% NaCl, intramuskuläre Gabe von 100 mg Hydrocortison

Dauer der Interventionen: 3 konsekutive Studientage für die jeweiligen Pharmakokinetik-Studien

Datum des Prüfungsbeginns (first patient in): 24.11.2011	Datum des Abschlusses oder Abbruchs (last patient out): 13.7.2012
Statistische Methodik: <p>Statistische Analysen: im wesentlichen deskriptiv</p> <p>Geschwindigkeit des Anstiegs der Cortisolspiegel subkutan vs. intramuskulär, Zeit bis zum Erreichen von Cortisolspiegeln, die bei schwerer Erkrankung als "sicher" erachtet werden ($>36 \mu\text{g/dl}$, $>1000 \text{ nmol/l}$), pharmakokinetische Daten: C_{max}: maximal plasma concentration; C_{min}: minimal plasma concentration; C_{av}: average plasma concentration; t_{max}: time passed since administration at which the plasma concentration maximum occurs; AUCt: area under the plasma concentration curve from administration to last observed concentration at time t. MRT: mean residence time; $t_{1/2}$: plasma concentration half-life; Fluctuation: $(C_{\text{max}} - C_{\text{min}})/C_{\text{av}}$</p> <p>Statistische Auswertung : einfaktorielle ANOVA (IBL,SPSS)</p>	
Zusammenfassung der Ergebnisse: <p>Sowohl nach intramuskulärer, als auch nach subkutaner Injektion von Hydrocortison, zeigte sich ein schneller Anstieg von Cortisol im Serum (C_{max}: 110 ± 29 vs $97 \pm 28 \mu\text{g/dl}$, $p=0.27$; t_{max} 66 ± 51 vs $91 \pm 34 \text{ min}$, $p=0.17$, und $t_{\text{Serum-Cortisol} > 36 \mu\text{g/dl}}$ 11 ± 5 vs $22 \pm 11 \text{ min}$, $p=0.004$). Auch die Auswertung der Speichelproben zeigte, nach i.m. und s.c. Applikation von Hydrocortison, einen deutlichen Anstieg von Cortisol im Speichel. Beide Verabreichungsarten wurden von den Studienpatienten gut toleriert. Allerdings würden 11 der 12 Studienpatienten (91,7%) die subkutane, gegenüber der intramuskulären, Injektion von Hydrocortison bevorzugen. Eine Studienpatientin gab keine Präferenz gegenüber beiden Verabreichungsarten an.</p>	
Schlussfolgerungen: <p>Aufgrund der adäquaten Pharmakokinetik der s.c. Hydrocortisonapplikation, mit einem im Vergleich zur i.m. Gabe nur leicht verzögerten Anstieg der Cortisolspiegel im Serum, der guten Verträglichkeit, sowie der guten Patientenakzeptanz, ist die subkutane Injektion von 100mg Hydrocortison eine gute Alternative zur intramuskulären Injektion für den Einsatz in Notfallsituationen zur Nebennierenkrisenprävention.</p>	

2. Einleitung

Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz bedürfen, zum Ausgleich des entstandenen Cortisoldefizits, einer lebenslangen Substitutionstherapie von Glucocorticoiden. Diese Patienten haben ein hohes Risiko, eine lebensbedrohliche Nebennierenkrise zu erleiden. Hauptauslöser sind insbesondere fieberhafte Infekte, aber auch eine Reihe anderer Ursachen wie zum Beispiel psychische Stresssituationen oder intensive körperliche Belastung.

Um solche Nebennierenkrisen zu vermeiden, werden Patienten mit einer Nebenniereninsuffizienz wiederholt in der Eigenanpassung ihrer Glucocorticoiddosis in Stresssituationen geschult. Sie erhalten einen Notfallausweis und werden zusätzlich mit einem Notfall-Kit, bestehend aus einer Ampulle Hydrocortison für Injektionszwecke, ausgestattet.

Da Patienten jedoch nach wie vor, zum Beispiel im Rahmen von Gastroenteritiden durch ungenügende enterale Resorption des Hydrocortisons, an Nebennierenkrisen versterben, sind eine Verbesserung der Krisenprävention, sowie eine Verbesserung des Notfallmanagements dringend anzustreben. Häufig entwickeln sich Nebennierenkrisen innerhalb weniger Stunden und können zu einem raschen tödlichen Verlauf führen, bevor den betroffenen Patienten suffiziente ärztliche Hilfe gewährleistet wird.

Um den Patienten in Krisensituationen ein höheres Maß an Unabhängigkeit zu ermöglichen, erfolgen deshalb mittlerweile Schulungen in der Eigeninjektion von Hydrocortison.

Erfahrungsgemäß stellt dabei jedoch die bisher zugelassene intramuskuläre Hydrocortisoneigeninjektion für viele Patienten eine große Hemmschwelle dar und wird in Krisensituationen häufig nicht konsequent genug angewandt. Die subkutane Verabreichung von Hydrocortison wäre für viele Patienten eine leichter durchzuführende Alternative. Erfahrungsgemäß besteht bezüglich einer subkutanen Applikation von Medikamenten eine höhere Akzeptanz (siehe z. B. subkutane Selbstinjektion von Insulin oder GLP-1-Agonisten bei Diabetikern, von Heparin in der postoperativen Phase oder von Hormonpräparaten bei Hypophyseninsuffizienz).

Ziel war es daher, die Pharmakokinetik und die Sicherheit der subkutanen Hydrocortisonapplikation, im Vergleich zur intramuskulären Gabe, für den Einsatz in Krisensituationen zu evaluieren. Langfristig besteht die Hoffnung darin, einen späteren routinemäßigen Einsatz der subkutanen Notfalltherapie mit Hydrocortison zu etablieren und dadurch die Zahl letal verlaufender Nebennierenkrisen zu senken.

3. Prüfprodukt und Prüfverfahren

3.1 Beschreibung des Medizinproduktes

Beim Prüfpräparat (Hydrocortison (Pfizer®)) handelte es sich um ein Arzneimittel, das in der Europäischen Union zugelassen ist. In der klinischen Prüfung wurde es in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC, siehe Fachinformation, Zulassungsnummer Hydrocortison 100 mg: 6177448.00.00) angewandt.

Der einzige Unterschied gegenüber der zugelassenen Anwendung bestand in einer anderen Applikationsform (subkutane Gabe statt intravenöse bzw. intramuskuläre Gabe). Die Bioäquivalenzanalyse im Vergleich zur intramuskulären Applikation war dabei Gegenstand der durchgeführten Studie.

Die niedrigdosierte kontinuierliche Gabe über eine Insulinpumpe hatte bereits in einer Studie an sieben Patienten mit Morbus Addison keine lokalen oder systemischen Nebenwirkungen erbracht (Lovas et al. Eur J Endocrinol. 2007 Jul; 157(1):109-12). Erfahrungen bezüglich einer subkutanen Gabe von Hydrocortison bestanden zudem in der Onkologie bei der Behandlung von Paravasaten (s. u. a. Stanley A 1997 In: Allwood M, Stanley A, Wright P (eds) The cytotoxic handbook, 3rd edn. Radcliffe Medical Press, pp 105–124; Bellone 1981, JAMA. 23-30;245(4):343.)

In einem durch die Studienkoordinatoren durchgeführten Selbstversuch mit einmaliger subkutaner Gabe von 25 mg Hydrocortison (n=3) wurden ebenfalls keine Nebenwirkungen bemerkt, sodass eine gute Verträglichkeit nach s.c.-Injektion erwartet wurde.

3.2 Klinischer Prüfplan

Patienten mit chronischer Nebenniereninsuffizienz haben ein hohes Risiko eine lebensbedrohliche Nebennierenkrise zu erleiden. Um den Patienten in Krisensituationen ein höheres Maß an Unabhängigkeit zu ermöglichen, erfolgen deshalb mittlerweile Schulungen in der Eigeninjektion von Hydrocortison.

Ziel der Studie war die Evaluation der Pharmakokinetik von Hydrocortison nach subkutaner Gabe, im Vergleich zur intramuskulären Injektion, für die notfallmäßige Glucocorticoidgabe bei Nebennierenkrisen.

Dabei wurde den 12 teilnehmenden Probanden an drei verschiedenen Untersuchungstagen Hydrocortison subkutan bzw. intramuskulär, sowie physiologische Kochsalzlösung subkutan als Kontrollintervention, injiziert.

Es wurden sowohl Blut- als auch Speichelproben zu definierten Zeitpunkten asserviert und damit das pharmakokinetische Profil definiert. Am Ende erfolgt eine Beurteilung der Patientenzufriedenheit gegenüber beiden Applikationsarten anhand eines Fragebogens.

Als pharmakokinetische Studie (Bioäquivalenzstudie) beinhaltete das Studiendesign eine monozentrische, open label, cross over, Phase-II-Studie. Die Zahl von 12 Probanden wurde entsprechend der EMA notes for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence gewählt.

Die Teilnehmer wurden aus dem Patientengut des Schwerpunktes Endokrinologie bzw. aus dem deutschen Nebenniereninsuffizienzregister rekrutiert, welches über 150 Patienten mit chronischer primärer Nebenniereninsuffizienz umfasst.

Die Einschlusskriterien beinhalteten männliche und weibliche Probanden mit einer chronischen primären Nebenniereninsuffizienz infolge einer Autoimmunadrenalis oder einer bilateralen Adrenalectomie unter

Standardglucocorticoidsubstitutionstherapie (Erstdiagnose mindestens 12 Monate zurückliegend), eine stabile aktuelle Medikamenteneinnahme, einen negativen Schwangerschaftstest, sowie eine adäquate Kontrazeption.

Die Ausschlusskriterien beinhalteten einen Diabetes mellitus, Fieber am Untersuchungstag, orale Kontrazeption, Schwangerschaft oder Stillzeit, Unverträglichkeit gegenüber einem der Bestandteile der Studienmedikation, Niereninsuffizienz und größere Hautläsionen im Injektionsgebiet.

Alle Studienpatienten erhielten eine Patienteninformation und wurden nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung und der Unterzeichnung der Einverständniserklärung in die Studie eingeschlossen. Die Patienten hatten die Möglichkeit die Studienteilnahme, ohne Angabe von Gründen, jederzeit zu beenden.

Den 12 teilnehmenden Probanden wurde an verschiedenen Untersuchungstagen Hydrocortison subkutan (2x1ml) bzw. intramuskulär (1x2ml), sowie NaCl (0,9%ige physiologische Kochsalzlösung) als Kontrollintervention subkutan, injiziert. Die s.c. Injektion von Hydrocortison erfolgte durch zwei simultane Injektionen von je 1ml in den Unterbauch. Die intramuskuläre Injektion von 2ml Hydrocortison erfolgte in den rechten lateralen Oberschenkel. Die Blutproben für die Bestimmung von Cortisol im Serum und die Speichelproben für die Bestimmung von Cortisol im Speichel wurden zu den Zeitpunkten -10, 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 210 und 240 min entnommen. Die Blutproben für die Bestimmung von ACTH wurden zu den Zeitpunkten -10, 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 und 240 min entnommen.

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse (UEs) wurde am Studientag und den drei nachfolgenden Tagen gezielt erfasst und im CRF dokumentiert. Direkt nach den jeweiligen Injektionen und nach 240min erfolgte eine Fotodokumentation der Injektionsstellen. Zusätzlich erhielten alle Studienpatienten am ersten Untersuchungstag ein Studientagebuch zur Dokumentation von Unerwünschten Ereignissen,. Weiter wurden alle Patienten am 3. und 7. Tag nach s.c. Injektion von Hydrocortison telefonisch kontaktiert und das Auftreten von UEs wurde aktiv abgefragt.

Am Ende erfolgte eine Beurteilung der Patientenzufriedenheit gegenüber beiden Applikationsarten anhand eines Fragebogens.

Die statistische Analyse erfolgte im Wesentlichen deskriptiv. Im Einzelnen wurden die Geschwindigkeit des Anstiegs der Cortisolspiegel und die Zeit bis zum Erreichen von, als "sicher" erachteten, Cortisolspiegeln ($>36 \mu\text{g/dl}$, $>1000 \text{ nmol/l}$) nach subkutaner vs. intramuskulärer Gabe beobachtet.

Folgende pharmakokinetische Daten wurden erhoben: C_{max} : maximal plasma concentration, C_{min} : minimal plasma concentration, C_{av} : average plasma concentration, t_{max} : time passed since administration at which the plasma concentration maximum occurs, AUC_t: area under the plasma concentration curve from administration to last observed concentration at time t, MRT: mean residence time, $t_{1/2}$: plasma concentration half-life; Fluctuation: $(C_{\text{max}} - C_{\text{min}})/C_{\text{av}}$.

Für die statistische Analyse wurde eine einfaktoriellen ANOVA mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS von IBL durchgeführt.

Das Studienmonitoring erfolgte durch die Zentrale für klinische Studien in Würzburg.

Im Studienverlauf erfolgten keine Veränderungen des Prüfplans.

Der Prüfplan befindet sich im Anhang (Anlage 1).

4. Ergebnisse

Der erste Studientag (first patient in) fand am 24.11.2011 statt. Der Studienabschluss erfolgte mit dem letzten Patienten (last patient out) am 13.7.2012.

Probandendemographie

Alle zwölf eingeschlossenen Studienpatienten nahmen an allen geplanten Studientagen teil. Unter den zwölf Studienpatienten befanden sich fünf Frauen und sieben Männer. Alle zwölf Studienpatienten waren an einer primären Nebenniereninsuffizienz in Form einer Autoimmunadrenaltis erkrankt. Keiner der Studienpatienten war aufgrund einer bilateralen Adrenalektomie nebenniereninsuffizient. Zusätzlich hatten zehn der Studienpatienten eine Autoimmunthyreoiditis und zwei der teilnehmenden Frauen eine primäre Ovarialinsuffizienz. Das mediane Alter belief sich auf 47,5 Jahre (29-62). Alle Studienpatienten befanden sich unter einer stabilen Substitutionstherapie mit Hydrocortison (22,5mg pro Tag, 15-39mg) und Fludrocortison (0,09mg pro Tag, 0,05-0,15 mg). Des Weiteren nahmen acht Studienpatienten, aufgrund ihrer Autoimmunthyreoiditis, L-Thyroxin ein (125µg, 50-175).

Datenanalysen

Nach s.c. Verabreichung von physiologischer Kochsalzlösung am

1. Untersuchungstag wurden bei allen Studienpatienten erniedrigte Werte an Cortisol im Serum gemessen (MW \pm STABW; $0,4 \pm 0,7$).

Nach s.c. und i.m. Verabreichung von 100mg Hydrocortison zeigte sich bezüglich der maximalen Serumcortisolkonzentrationen kein signifikanter Unterschied (97 ± 28 und 110 ± 29 µg/dl). Die maximalen Serumcortisolkonzentrationen wurden bei s.c. Injektion von Hydrocortison nach 91 ± 34 min und bei i.m. Injektion von Hydrocortison nach 66 ± 51 min erreicht ($p=0,17$). Bezüglich der durchschnittlichen Konzentration von Cortisol im Serum (C_{av}), der Area under the curve (AUC_{0-240}), der Halbwertszeit und der mittleren Verweildauer (MRT) ergaben sich, im Vergleich beider Applikationsarten, ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Jedoch konnte hinsichtlich der Zeit bis zum Erreichen des als sicher erachteten Wirkspiegels von 36µg/dl ein signifikanter Unterschied beobachtet werden (11 ± 5 min nach i.m. Gabe versus 22 ± 11 min nach s.c. Gabe $p=0,04$).

Auch die Speichelcortisolbestimmungen zeigten sowohl nach s.c., als auch nach i.m. Applikation von Hydrocortison einen deutlichen Anstieg von Cortisol. Die maximal erreichten Konzentrationen (C_{max}) nach s.c. und i.m. Injektion von Hydrocortison unterschieden sich nicht signifikant (59 ± 26 µg/dl nach i.m. Applikation und 41 ± 17 µg/dl nach s.c. Applikation, $p=0,065$). Jedoch war die durchschnittliche Konzentration (C_{av}) nach i.m. Applikation signifikant höher (28 ± 11 µg/dl vs 20 ± 9 µg/dl, $p=0,046$). Ebenfalls war die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (t_{max}) nach i.m. Injektion von Hydrocortison signifikant kürzer (51 ± 28 vs 74 ± 22 min, $p=0,036$). Dem gegenüber war die mittlere Verweildauer (MRT) nach s.c. Applikation signifikant länger (110 ± 12 min versus 91 ± 18 nach i.m. Applikation, $p=0,006$). Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$), wie auch die AUC_{0-240} zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Zur Übersicht der pharmakokinetischen Parameter nach s.c. und i.m. Verabreichung siehe auch Tabelle 1 und 2. Eine graphische Darstellung der Serum- und Speichelcortisolspiegel nach s.c. und i.m. Injektion von Hydrocortison ,aufgetragen gegen die Zeit, ist in den Abbildungen 1C und 1B zu sehen.

Die ACTH-Spiegel sanken nach s.c. Applikation von Hydrocortison von 984 ± 712 auf 18 ± 7 ng/l und nach i.m. Applikation von Hydrocortison von 714 ± 420 auf 15 ± 7 ng/l ab,

womit sich zwischen beiden Verabreichungsarten kein Unterschied in der ACTH-Suppression zeigt (Abbildung 1C).

Nach s.c. Verabreichung von Hydrocortison konnte eine signifikante Korrelation zwischen BMI und C_{\max} ($r = -0.728$, $p = 0.007$), C_{av} ($r = -0.745$, $p=0.005$), AUC ($r = -0.637$, $p=0.026$) und MRT ($r = 0.776$, $p = 0.003$) beobachtet werden. Für t_{\max} konnte keine signifikante Korrelation mit dem BMI der Patienten beobachtet werden ($r=0.492$, $p=0.104$). Nach i.m. Verabreichung von Hydrocortison konnte keine signifikante Korrelation zwischen BMI und allen pharmakokinetischen Parametern festgestellt werden. Die Patienten wurden in zwei Gruppen mit einem BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ ($n=7$) und einem BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ ($n=5$) aufgeteilt. Beim Vergleich der pharmakokinetischen Parameter innerhalb der Patientengruppe mit einem BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ konnten keine signifikanten Unterschiede nach s.c. und i.m. Applikation von Hydrocortison beobachtet werden. Demgegenüber gab es beim Vergleich innerhalb der Patientengruppe mit einem BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ signifikante Unterschiede zwischen der s.c. und i.m. Applikation von Hydrocortison bezüglich C_{av} ($53 \pm 9 \text{ µg/dl}$ vs $73 \pm 18 \text{ µg/dl}$, $p=0.02$), $t_{36 \text{ µg/dl}}$ ($27 \pm 11 \text{ min}$ vs $10 \pm 5 \text{ min}$, $p=0.002$) und MRT ($125 \pm 6 \text{ min}$ vs $113 \pm 12 \text{ min}$, $p=0.036$). Weiter zeigten sich nach s.c. Injektion von Hydrocortison, im Gegensatz zur i.m. Injektion, signifikante Unterschiede beim Gruppenvergleich BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ und $> 25 \text{ kg/m}^2$ bezüglich t_{\max} und MRT. Zur Übersicht siehe auch Tabelle 3 und 4, sowie Abbildung 2.

Patientenfragebogen

Sechs Patienten berichteten bereits eine Nebennierenkrise erlitten zu haben. Alle Patienten gaben an mit einem Notfallausweis ausgestattet worden zu sein und eine Schulung zur Dosisanpassung von Hydrocortison in Belastungssituationen erhalten zu haben. Drei der Patienten gaben an „sehr gut“ und neun der Patienten „gut“ mit ihrer Nebenniereninsuffizienz zu Recht zu kommen. Jedoch gaben fünf Patienten an, durch die Erkrankung in Freizeitaktivitäten eingeschränkt zu sein. Elf der Studienpatienten gaben an, sich durch die Möglichkeit der Eigeninjektion in Notfallsituationen sicherer zu fühlen. Neun Patienten glauben sogar so eine Verbesserung der Lebensqualität erreichen zu können. Bezüglich der Verabreichungsart von Hydrocortison würden elf Patienten die s.c. Gabe bevorzugen. Lediglich eine Patientin gab keine Präferenz bezüglich einer Verabreichungsart an ($p < 0.01$).

Unerwünschte Ereignisse (UEs)

Beide Verabreichungsarten wurden von den teilnehmenden Studienpatienten sehr gut toleriert. Insgesamt wurden 21 unerwünschte Ereignisse dokumentiert:

Nach i.m. Gabe von Hydrocortison: Schmerz im gesamten Bein ($n=2$), lokale Schmerzen im Bereich der Injektionsstelle ($n=2$), „Brennen“ am Injektionsort ($n=2$), „Druckgefühl am Injektionsort“ ($n=7$).

Nach s.c. Gabe von Hydrocortison: Lokale Schmerzen im Bereich der Injektionsstelle ($n=1$), Juckreiz am Injektionsort ($n=1$), „Brennen“ am Injektionsort ($n=2$).

Nach s.c. Gabe von physiologischer Kochsalzlösung: „Brennen“ am Injektionsort ($n=2$), lokale Schmerzen im Bereich der Injektionsstelle ($n=1$), Juckreiz am Injektionsort ($n=1$).

Alle unerwünschten Ereignisse waren lediglich milde ausgeprägt und sistierten bis spätestens 240 min nach Injektion.

Tabelle 1: Pharmakokinetische Werte in der Übersicht; Serumcortisol nach subkutaner versus intramuskulärer Applikation von Hydrocortison

	MW±STABW	CI 95%	MIN	MAX	p
C max (µg/dl)					
i.m.	109.9 ± 29.2	91.4 – 128.5	67.3	177.0	0.270
s.c.	96.8 ± 27.5	79.34 – 114.3	50.9	153.0	
C av (µg/dl)					
i.m.	74.8 ± 20.0	62.1 – 87.5	48.8	117.1	0.078
s.c.	60.8 ± 17.1	79.3 – 71.7	34.4	101.9	
t max (min)					
i.m.	65.8 ± 51.3	33.3 – 98.4	20	180	0.165
s.c.	91.3 ± 33.5	70.0 – 112.5	45	150	
t _{>36µg/dl} (min)					
i.m.	10.8 ± 5.2	7.6 – 14.1	5	20	0.004
s.c.	22.1 ± 11.2	15.0 – 29.2	5	45	
AUC₀₋₂₄₀(µg/dl*min)					
i.m.	17997.3 ± 4332.3	15244.7 – 20749.9	12789	28207	0.318
s.c.	16335.5 ± 3608.2	14043.0 – 18628.1	10208	24244	
MRT(min)					
i.m.	112.1 ± 10.5	105.5 – 118.8	100.4	130.8	0.116
s.c.	119.1 ± 10.2	112.6 – 125.6	99.7	131.1	
t ½ (h)					
i.m.	2.2 ± 1.5	1.3 – 3.1	1.0	6.4	0.9
s.c.	4.7 ± 4.7	1.7 – 7.7	0.8	16.6	
fluctuation					
i.m.	1.2 ± 0.2	1.1 – 1.3	0.8	1.4	0.02
s.c.	1.5 ± 0.2	1.4 – 1.6	1.1	2.0	

C_{max}: maximale Serumcortisolkonzentration; C_{av}: durchschnittliche Serumcortisolkonzentration; t_{max}: Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumcortisolkonzentration; t_{≥36µg/dl}: Zeit bis zum Erreichen einer Serumcortisolkonzentration von 36µg/dl; AUC₀₋₂₄₀: Area under the curve 0 bis 240 min; MRT: Mean residence time; t ½: Halbwertszeit; MW: Mittelwert; STABW: Standardabweichung, CI: Konfidenzintervall, MIN: minimaler Wert; MAX: maximaler Wert; p-Wert: p < 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet und fett gedruckt. Die statistische Auswertung erfolgte anhand einer einfaktoriellen ANOVA.

Tabelle 2: Pharmakokinetische Werte in der Übersicht; Speichelcortisol nach subkutaner versus intramuskulärer Applikation von Hydrocortison

	MW ± STABW	CI 95%	MIN	MAX	p
C max (µg/dl)					
i.m.	58.7 ± 26.0	42.2 – 75.2	24.5	111.2	0.065
s.c.	41.3 ± 16.9	30.6 – 52.1	16.3	69.3	
C av (µg/dl)					
i.m.	27.9 ± 10.5	21.2 – 34.5	13.7	49.4	0.046
s.c.	19.6 ± 8.5	14.2 – 25.0	8.1	37.0	
t max (min)					
i.m.	51.3 ± 27.5	33.8 – 68.7	30	120	0.036
s.c.	73.8 ± 21.7	60.0 – 87.5	45	120	
AUC₀₋₂₄₀ (µg/dl*min)					
i.m.	6177.9 ± 2096.5	4845.8 – 7509.9	3379.2	10503.5	0.238
s.c.	5196.4 ± 1862.8	4012.8 – 6380.0	2335.6	8329.3	
MRT(min)					
i.m.	91.3 ± 17.8	80.0 – 102.6	65.8	128.5	0.006
s.c.	110.2 ± 12.3	102.4 – 118.0	92.0	131.3	
t ½ (h)					
i.m.	4.6 ± 9.8	-1.7 – 10.8	0.4	35.3	0.666
s.c.	3.3 ± 7.2	1.14 – 5.4	0.7	10.7	

C_{max}: maximale Speichelcortisolkonzentration; C_{av}: durchschnittliche Speichelcortisolkonzentration; t_{max}: Zeit bis zum Erreichen der maximalen Speichelcortisolkonzentration; AUC₀₋₂₄₀: Area under the curve 0 bis 240 min; MRT: Mean residence time; t_½: Halbwertszeit; MW: Mittelwert; STABW: Standardabweichung, CI: Konfidenzintervall, MIN: minimaler Wert; MAX: maximaler Wert; p: p < 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet und fett gedruckt. Die statistische Auswertung erfolgte anhand einer einfaktoriellen ANOVA.

Tabelle 3: Pharmakokinetische Werte nach i.m. Injektion bei Patienten mit einem BMI > 25 kg/m² und einem BMI ≤ 25 kg/m² (Serumcortisolkonzentrationen)

	MW±STABW	CI 95%	MIN	MAX	p
C max (µg/dl)					
BMI > 25 kg/m ²	105 ± 21	86 – 124	80	142	0.52
BMI ≤ 25 kg/m ²	117 ± 40	67 - 166	67	177	
C av (µg/dl)					
BMI > 25 kg/m ²	73 ± 18	57 – 89	55	106	0.74
BMI ≤ 25 kg/m ²	77 ± 25	46 - 108	49	117	
t max (min)					
BMI > 25 kg/m ²	72 ± 67	10 - 134	20	180	0.64
BMI ≤ 25 kg/m ²	57 ± 20	33 - 81	30	75	
AUC₀₋₂₄ (µg/dl*min)					
BMI > 25 kg/m ²	17550 ± 3532	14284 – 20816	12789	23494	0.69
BMI ≤ 25 kg/m ²	18624 ± 5663	11593 - 25655	13404	28207	
MRT(min)					
BMI > 25 kg/m ²	113 ± 12	102 – 125	102	131	0.71
BMI ≤ 25 kg/m ²	111 ± 9	100 - 121	100	123	
t ½ (h)					
BMI > 25 kg/m ²	2.2 ± 0.6	-0.6 – 5.1	1.0	6.4	0.90
BMI ≤ 25 kg/m ²	2.3 ± 2.3	1.6 – 2.7	1.2	3.0	

C_{max}: maximale Speichelcortisolkonzentration; C_{av}: durchschnittliche Speichelcortisolkonzentration; t_{max}: Zeit bis zum Erreichen der maximalen Speichelcortisolkonzentration; AUC₀₋₂₄₀: Area under the curve 0 bis 240 min; MRT: Mean residence time; t_½: Halbwertszeit; MW: Mittelwert; STABW: Standardabweichung, CI: Konfidenzintervall, MIN: minimaler Wert; MAX: maximaler Wert; p: p < 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet und fett gedruckt. Die statistische Auswertung erfolgte anhand einer einfaktoriellen ANOVA.

Tabelle 4: Pharmakokinetische Parameter nach s.c. Injektion von Hydrocortison bei Patienten mit einem BMI > 25 kg/m² und ≤ 25 kg/m² (Serumcortisolwerte)

	MW±STABW	CI 95%	MIN	MAX	p
C max (µg/dl)					
BMI > 25 kg/m ²	85 ± 18	69 – 102	51	110	0.08
BMI ≤ 25 kg/m ²	113 ± 32	74 - 153	72	153	
C av (µg/dl)					
BMI > 25 kg/m ²	53 ± 9	44 – 62	34	63	0.05
BMI ≤ 25 kg/m ²	72 ± 20	47 - 97	47	102	
t max (min)					
BMI > 25 kg/m ²	107 ± 34	76 – 139	60	150	0.045
BMI ≤ 25 kg/m ²	69 ± 17	48 - 90	45	90	
AUC₀₋₂₄ (µg/dl*min)					
BMI > 25 kg/m ²	15165 ± 2767	12606 – 17724	10208	18449	0.20
BMI ≤ 25 kg/m ²	17974 ± 4309	12624 - 23324	12977	24244	
MRT(min)					
BMI > 25 kg/m ²	125 ± 6	120 – 131	118	131	0.005
BMI ≤ 25 kg/m ²	110 ± 9	100 - 121	100	122	
t ½ (h)					
BMI > 25 kg/m ²	6.0 ± 5.0	1.4 – 10.7	2.1	16.6	0.27
BMI ≤ 25 kg/m ²	2.9 ± 3.8	-1.9 – 7.7	0.8	9.8	

C_{max}: maximale Speichelcortisolkonzentration; C_{av}: durchschnittliche Speichelcortisolkonzentration; t_{max}: Zeit bis zum Erreichen der maximalen Speichelcortisolkonzentration; AUC₀₋₂₄₀: Area under the curve 0 bis 240 min; MRT: Mean residence time; t_½: Halbwertszeit; MW: Mittelwert; STABW: Standardabweichung, CI: Konfidenzintervall, MIN: minimaler Wert; MAX: maximaler Wert; p: p < 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet und fett gedruckt. Die statistische Auswertung erfolgte anhand einer einfaktoriellen ANOVA.

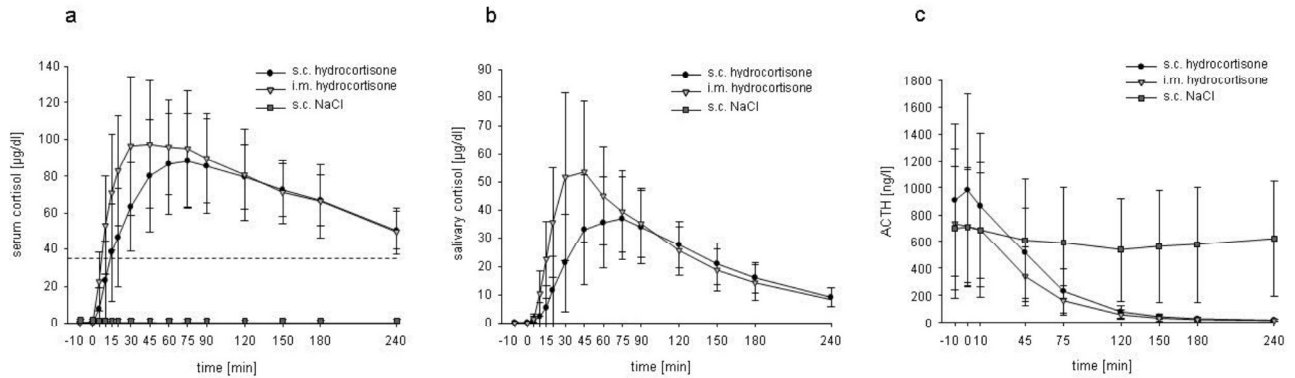


Abbildung 1: Vergleich s.c. versus i.m. Applikation von Hydrocortison, Kontrollintervention mit physiologischer Kochsalzlösung. (a) Durchschnittliche Serumcortisolkonzentrationen aufgetragen gegen die Zeit, die gestrichelte Linie liegt auf Höhe des Grenzwertes von 36 $\mu\text{g/dl}$ (1000 nm/l). (b) Durchschnittliche Speichelcortisolwerte aufgetragen gegen die Zeit. (c) Durchschnittliche ACTH-Werte aufgetragen gegen die Zeit.

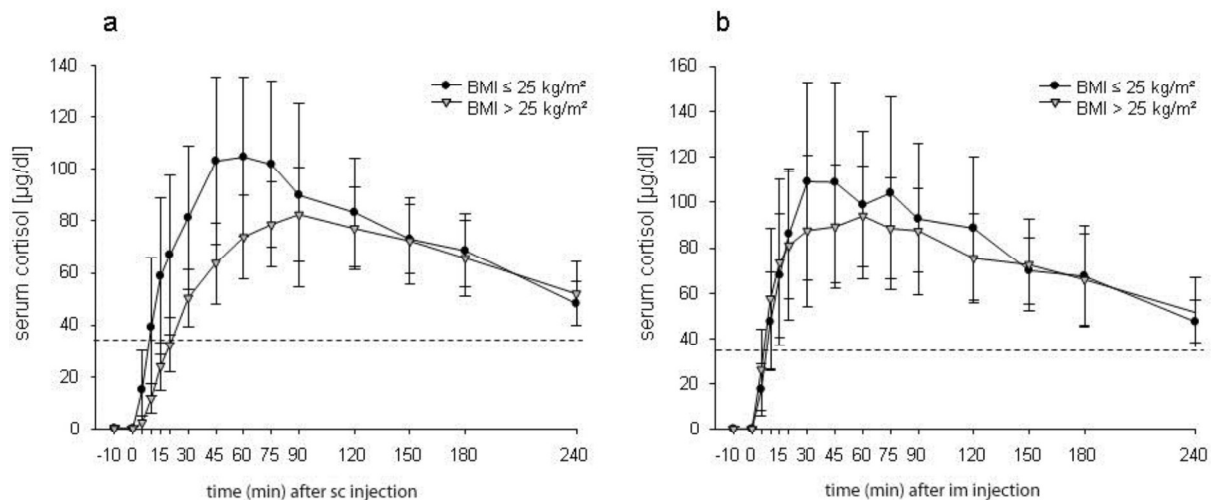


Abbildung 2: Vergleich der Patienten mit einem BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ versus Patienten mit einem BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ nach subkutaner (a) und intramuskulärer(b) Verabreichung von Hydrocortison. Die gestrichelte Linie zeigt den festgelegten Grenzwert von 36 $\mu\text{g/dl}$ (1000 nm/l) an.

5. Diskussion und Schlussfolgerungen

Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz haben trotz regelmäßiger Schulungen in der Dosisanpassung von Hydrocortison, dem Mitführen eines Notfallausweises und Notfallkits für eine Eigeninjektion von Hydrocortison, ein hohes Risiko eine lebensbedrohliche Nebennierenkrise zu erleiden (White K & Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event. *Eur J Endocrinol* 2010 162 115-120; Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C, Milovanovic D, Fassnacht M, Ventz M, Quinkler M & Allolio B. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies, *Eur J Endocrinol* 2010 162 597-602). Deshalb sind eine Verbesserung der Krisenprävention, sowie eine Verbesserung des Notfallmanagements dringend anzustreben.

Zur Krisenprävention erfolgen mittlerweile an verschiedenen Zentren Patientenschulungen in der intramuskulären Eigeninjektion von Hydrocortison für den Einsatz in Notfallsituationen. Erfahrungsgemäß stellt diese jedoch für viele Patienten eine große Hemmschwelle dar und wird deshalb häufig nicht konsequent genug angewandt. Die subkutane Verabreichung von Hydrocortison wäre eine für die Patienten leichter durchführbare Alternative. Auch die teilnehmenden Studienpatienten hatten eine deutliche Präferenz gegenüber der s.c. im Vergleich zur i.m. Eigeninjektion von Hydrocortison (>90% der Patienten).

Die durchgeführte Studie zeigt deutlich, dass nach s.c. Injektion von Hydrocortison ausreichend hohe Wirkspiegel an Cortisol im Serum erreicht werden. Vor Beginn der Studie wurde ein als sicher erachteter Wirkspiegel auf 36µg/dl festgelegt, der innerhalb von 30min nach Injektion erreicht werden sollte. Dieser Wert wurde basierend auf dem ACTH- Kurztest festgelegt, bei welchem von einer suffizienten Nebennierenfunktion ausgegangen wird, wenn nach 30min 18µg/dl Cortisol im Serum gemessen werden können. Durch die Verdopplung dieses Wertes besteht, gegenüber dem Erreichen suffizienter Wirkspiegel, eine zusätzliche Sicherheit. Des Weiteren wurden bei intensivpflichtigen Patienten durchschnittlich niedrigere Spiegel an Cortisol im Serum beobachtet (Kyle UG, Clinical evaluation of hormonal stress state in medical ICU patients: a prospective blinded observational study. *Intensive Care Med* 2005 31 1669-1675 6333; Sprung CL, Annane D, Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008 358 111-124, Ray DC, Macduff A, Adams B & Beckett GJ. Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness. *Intensive Care Med* 2002 28 1301-1308; Goodman S, Cortisol changes among patients with septic shock and the relationship to ICU and hospital stay. *Intensive Care Med* 2005 31 1362-1369; Oppert M, Plasma cortisol levels before and during "low-dose" hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2000 26 1747-1755).

Mit einer durchschnittlichen Zeit von 22 min (95% Konfidenzintervall 15-29 min), bis zum Erreichen des als sicher erachteten Wirkspiegels, kann davon ausgegangen werden, dass die s.c. Applikation von Hydrocortison zur Nebennierenkrisenprävention ausreichend sicher ist. Jedoch konnte nach i.m. Applikation eine signifikant kürzere Zeit von 11min bis zum Erreichen des als sicher erachteten Wirkspiegels beobachtet werden. Allerdings scheint dieser Vorteil der i.m. Injektion von Hydrocortison, unter Mitberücksichtigung der deutlich höheren Patientenakzeptanz gegenüber der s.c. Verabreichungsart, an Bedeutung zu verlieren.

Eine potentielle Problematik der s.c. Injektion von Hydrocortison besteht hinsichtlich einer möglicherweise schlechteren Resorption von Hydrocortison im Rahmen einer Schocksymptomatik. Allerdings ist das Ziel der s.c. Eigeninjektion vor allem die

Prävention von Nebennierenkrisen und die Überbrückung der Zeit bis zum Erhalt adäquater medizinischer Betreuung inklusive einer intravenösen Glucocorticoidgabe. Des Weiteren muss beachtet werden, dass die hier vorgenommene Aufteilung der s.c. verabreichten Dosis auf zwei Injektion, von je 50mg Hydrocortison, zu einer Veränderung des pharmakokinetischen Profils geführt haben könnte. Die zweimalige simultane s.c. Injektion von Hydrocortison war jedoch notwendig, da 100mg Hydrocortison aktuell lediglich in 2ml gelöst zu Verfügung stehen und eine s.c. Injektion ein Volumen von 1ml nicht überschreiten sollte.

Schlussendlich lässt sich festhalten, dass sowohl nach s.c., als auch nach i.m. Injektion von Hydrocortison deutlich supraphysiologische Cortisolkonzentrationen erreicht wurden, welche auch über mehrere Stunden im supraphysiologischen Bereich verblieben. Hierbei ist in Situationen von drohenden Nebennierenkrisen ein für mehrere Stunden anhaltender Cortisolexzess eher zu tolerieren, als zu geringe Cortisolspiegel.

Die Ergebnisse der Speichelcortisolbestimmungen zeigen, wie auch die Serumcortisolbestimmungen, einen deutlichen Anstieg der Cortisolspiegel sowohl nach i.m., als auch nach s.c. Injektion von Hydrocortison.

Des Weiteren zeigt sich beim Vergleich beider Applikationsarten kein signifikanter Unterschied in der ACTH-Suppression, was ebenfalls dafür spricht, dass sich bei beiden Verabreichungsarten die Effekte auf den Cortisolhaushalt ähneln.

Eine Reihe von pharmakokinetischen Parametern zeigen jedoch signifikante Unterschiede zwischen der s.c. und i.m. Verabreichungsart und andere sich nicht signifikant unterscheidende Parameter sind möglicherweise auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen. Allerdings ist dieser Unterschied nicht unerwartet, da eine deutlich schnellere Verfügbarkeit nach i.m. Injektion, beruhend auf der besseren Durchblutung von Muskelgewebe, bereits bei vielen anderen Medikamenten beobachtet werden konnte (Voortman G, Mannaerts BM & Huisman JA. A dose proportionality study of subcutaneously and intramuscularly administered recombinant human follicle-stimulating hormone (Follistim*/Puregon) in healthy female volunteers. *Fertil Steril* 2000 73 1187-1193).

Eine signifikante Korrelation konnte zwischen BMI und C_{max} ($r = -0.728$, $p = 0.007$), nicht aber zwischen BMI und t_{max} , beobachtet werden. Beim Vergleich der Patienten mit einem BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ und $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ zeigt sich jedoch auch für t_{max} ein signifikanter Unterschied. Die pharmakokinetischen Parameter von Patienten mit einem BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ waren nach s.c. und i.m. Injektion vergleichbar. Im Gegensatz dazu konnten signifikante Unterschiede für C_{av} , $t_{>36 \mu\text{g/dl}}$ und MRT bei übergewichtigen Patienten (BMI $>25 \text{ kg/m}^2$) beobachtet werden. Bei übergewichtigen Patienten sollte deshalb bei Anwendung der Eigeninjektion zur Nebennierenkrisenprävention der verzögerte Anstieg der Cortisolspiegel nach s.c. Injektion mitberücksichtigt werden. Nichts desto trotz konnten auch bei übergewichtigen Patienten deutlich supraphysiologische Cortisolspiegel beobachtet werden.

Die Eigeninjektion von Hydrocortison könnte, neben der Verbesserung der Nebennierenkrisenprävention, jedoch auch dazu führen, dass Patienten fälschlicherweise glauben mit Notfallsituation selbständig zu Recht zu kommen und ärztliche Hilfe nicht oder zu spät aufsuchen. Umso mehr ist es demnach von Bedeutung den Patienten zu verdeutlichen, dass der Eigeninjektion von Hydrocortison immer ein Arztkontakt folgen sollte.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass zwischen dem Aufsuchen eines Arztes und der Verabreichung von Hydrocortison, auch trotz Vorweisen eines Notfallausweises und dem Mitführen eines Notfallkits, oftmals mehrer Stunden vergehen. Hier ist die Eigeninjektion von Hydrocortison ein wichtiger Ansatzpunkt um die Zeit bis zur

parenteralen Verabreichung von Hydrocortison zu verkürzen, bzw. die Zeit bis zur intravenösen Gabe von Glucocorticoiden zu überbrücken.

Da die Eigeninjektion von Hydrocortison bisher eine längere Vorbereitung, inklusive z.B. dem Auflösen des Pulvers im Lösungsmittel bedarf, wäre es von großem Vorteil die Eigeninjektion durch die Entwicklung von Fertigspritzen oder Pens zu vereinfachen und somit die Prävention von Nebennierenkrisen zu verbessern.

Alle in dieser Studie durchgeführten Injektionen wurden, aus Gründen der Standardisierung, durch die Studienkoordinatoren und nicht durch den Patienten selbst durchgeführt. Jedoch ist es wichtig, dass die Patienten im Rahmen von Schulungsterminen die Möglichkeit haben die Eigeninjektion von Hydrocortison zu üben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die s.c. Injektion von Hydrocortison für den Einsatz in Notfallsituationen zur Nebennierenkrisenprävention, im Bezug auf die Serumcortisolkonzentrationen, sicher und effizient ist. Die s.c. Injektion von Hydrocortison könnte eine wichtige neue Möglichkeit sein das selbständige Management durch den nebenniereninsuffizienten Patienten bei drohenden Nebennierenkrisen zu verbessern.

6. Abkürzungen und Definitionen

- i.m. : intramuskulär
- s.c. : subkutan
- NaCl: 0,9%ige physiologische Kochsalzlösung
- UEs: Unerwünschte Ereignisse
- ACTH: Adrenocorticotrophes Hormon
- AUC: Area under the curve
- MRT: Mean residence time
- Cmax: Maximale Konzentration
- Cmin: Minimale Konzentration
- Cav: Durchschnittliche Konzentration
- tmax: Zeitpunkt, an welchem die maximale Konzentration erreicht ist
- t_{36µg/dl}: Zeitpunkt, bei dem eine Konzentration von 36µg/dl überschritten wurde
- t_{1/2}: Halbwertszeit
- ANOVA: Varianzanalyse (ANOVA vom englischen analysis of variance)
- BMI: Body Mass Index
- MW: Mittelwert
- STABW: Standardabweichung

7. Ethische Gesichtspunkte

Der Prüfplan wurde durch die Ethikkommission der Universität Würzburg (Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Versbacher Str. 9, 97080 Würzburg) überprüft und am 16.11.2011 genehmigt. Die Genehmigung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte erfolgte am 24.10.2012 (Gesch.Z.:61-3910-4037651 Vorlage-Nr.: 4037651). Es erfolgten keine nachträglichen Änderungen im Prüfplan. Der Prüfplan, sowie die Patienteninformation sind der Anlage 1 bzw. 2 zu entnehmen.

8. Prüfstellen und Verwaltungsstruktur der Prüfung

Prüfstelle

Bei dieser monozentrischen Studie fanden alle Studientage ausschließlich am Universitätsklinikum Würzburg (Schwerpunkt Endokrinologie) statt. Die laborchemischen Bestimmungen der Speichel- und Blutproben erfolgten ausschließlich hausintern im endokrinologischen Labor der Universitätsklinik Würzburg (ZIM, Gebäude A3, Ebene -2).

Weiter handelte es sich bei dieser klinischen Prüfung um eine „Investigator initiated trial“, welche primär über Hausmittel des Universitätsklinikums Würzburg finanziert wurde (Sponsor der klinischen Prüfung: Universitätsklinikum Würzburg, Bevollmächtigter des Sponsors: Prof. Dr. med. B. Allolio, Oberdürrbacher Str. 6, 97080 Würzburg, Telefon: +49-931-201-39020, e-mail: allolio_b@medizin.uni-wuerzburg.de). Das Studienmonitoring erfolgte durch die Zentrale für klinische Studien Würzburg (ZKS).

Auflistung des Projektteams:

Name, Vorname	Funktion im Rahmen der klinischen Studie
Prof. Dr. med. Bruno Allolio (Schwerpunktleiter, Endokrinologie Universitätsklinikum Würzburg)	Bevollmächtigter des Sponsors, Studienkoordinator
PD Dr. med. Stefanie Hahner (Oberärztin, Endokrinologie Universitätsklinikum Würzburg)	Hauptprüfer , Leitung der klinischen Prüfung
Cand. Med. Stephanie Burger-Stritt (Medizinstudentin Universität Würzburg)	Medizinische Doktorandin der Endokrinologie (PHYSCA-Studie)

9. Unterschriftenblatt

Die unterzeichnenden Personen stimmen dem Inhalt des vorliegenden Abschlussberichtes zu und bestätigen, dass die klinische Prüfung in Übereinstimmung mit den geltenden Vorschriften durchgeführt wurde.

Autor:

Stephanie Burger-Stritt
Name

Unterschrift

Ort, Datum

Leiter der klinischen Prüfung:

Stefanie Hahner
Name

Unterschrift

Ort, Datum

Für den Sponsor:

Bruno Allolio
Name

Unterschrift

Ort, Datum

10. Anhang zum Bericht

Anlage 1: Prüfplan Version 1

Anlage 2: Patienteninformation

Anlage 3: Literatur

CLINICAL STUDY PROTOCOL

Pharmakokinetik der subkutanen Hydrocortisonapplikation im Vergleich zur intramuskulären Gabe bei Patienten mit chronischer Nebenniereninsuffizienz

**Pharmacokinetics of Hydrocortisone after Subcutaneous
Administration Compared with Intramuscular Injection in
Chronic Adrenal Insufficiency**

PHYSCA-Trial

Internal Study Number
PHYSCA-1

Sponsor
University Hospital Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6
D-97080 Würzburg

Germany

EudraCT Registry

2011-002687-25

CONFIDENTIAL

This document is confidential and the property of the Dept. of Nuclear Medicine and the Dept. of Medicine I at the University Hospital of Würzburg. No part of it may be transmitted, reproduced, published, or used by other persons without prior written authorization from the study coordinators.

Study Coordinators:

Prof. Dr. med. Bruno Allolio
Dept. of Medicine I
University Hospital of Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6
D-97080 Würzburg
Germany
Tel.: +49-931-201-39020 Fax: +49-931-201-639200
E-mail: allolio_b@medizin.uni-Würzburg.de

PD Dr. med. Stefanie Hahner
Dept. of Medicine I
University Hospital of Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6
D-97080 Würzburg
Germany
Tel.: +49-931-201-39937 Fax: +49-931-201-639200
E-mail: hahner_s@medizin.uni-Würzburg.de

Protocol Committee:

Bruno Allolio, Stefanie Hahner, Stephanie Burger-Stritt


Participating Centers

Dept. of Medicine I
University Hospital of Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6
D-97080 Würzburg
Germany

Signatures:



Sponsor: University Hospital Würzburg, Josef- Schneider Str. 2,
D-97080 Würzburg, Germany (Prof. Dr. med. Bruno Allolio)



principal investigator

Statistician:

PD Dr. med. Stefan Störck
Dept. of Medicine I
University Hospital of Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6
D-97080 Würzburg
Germany
Tel.: +49-931-201-46342
E-mail: stoerk_s@klinik.uni-wuerzburg.de

1. STUDY SYNOPSIS

APPLICANT/COORDINATING INVESTIGATOR	PD Dr. med. Stefanie Hahner, Dept. of Medicine I, University Hospital of Würzburg Oberdürrbacher Str. 6, D-97080 Würzburg, Germany Phone: +49-931-201-39937, Fax: +49-931-201-639200 E-mail: hahner_s@medizin.uni-Würzburg.de
TITLE OF STUDY	Pharmacokinetics of Hydrocortisone after Subcutaneous Administration in Chronic Adrenal Insufficiency (PHYSCA-trial)
CONDITION	chronic primary adrenal insufficiency
OBJECTIVE(S)	Evaluation of the pharmacokinetics and safety of hydrocortisone after subcutaneous injection (s.c.) for use in adrenal emergency
INTERVENTION(S)	<p><u>Experimental intervention / index test</u>: subcutaneous administration of 100 mg hydrocortisone</p> <p><u>Control intervention / reference test</u>: subcutaneous administration of sodium chloride 0.9%, intramuscular administration (i.m.) of 100 mg hydrocortisone</p> <p><u>Follow-up per patient</u>: n.a.</p> <p><u>Duration of intervention per patient</u>: 3 consecutive interventions (pharmacokinetic studies after hydrocortisone s.c., i.m. and sodium chloride s.c., respectively at three different visits)</p> <p><u>Experimental and / or control off label or on label in Germany</u>: hydrocortisone (Pfizer) has authorization for intravenous and intramuscular administration. Subcutaneous administration so far not authorized.</p>
KEY INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA	<p><u>Key inclusion criteria</u>: male and female patients with chronic primary adrenal insufficiency due to autoimmune adrenalitis or bilateral adrenalectomy (disease duration at least 12 months), no anticipated change in medication, negative pregnancy test and contraception in pre-menopausal females</p> <p><u>Key exclusion criteria</u>: Diabetes mellitus, fever at time of investigation, oral contraception, pregnancy, breast feeding, renal failure, intolerance to the study drug or constituents, skin lesions at the injection site.</p>
OUTCOME(S)	<p><u>Primary efficacy endpoint</u>: pharmacokinetics of hydrocortisone after subcutaneous administration</p> <p><u>Key secondary endpoint(s)</u>: safety and tolerability by the patient compared to intramuscular administration</p> <p><u>Assessment of safety</u>: documentation of adverse events</p>
STUDY TYPE	Bioequivalence study, open label
STATISTICAL ANALYSIS	<p><u>Efficacy</u>: mainly descriptive pharmacokinetic data: C_{max}: maximal plasma concentration; C_{min}: minimal plasma concentration; C_{av}: average plasma concentration; t_{max}: time passed since administration at which the plasma concentration maximum occurs; AUC_t: area under the plasma concentration curve from administration to last observed concentration at time t. MRT: mean residence time; t_{1/2}: plasma concentration half-life; Fluctuation: (C_{max} - C_{min})/C_{av}. Time to cortisol levels required in critical illness (>1000 nmol/l). Comparison s.c. vs. i.m..</p> <p><u>Safety</u>: adverse events related to the subcutaneous administration form within the following days after administration (7 days).</p> <p><u>Secondary endpoints</u>: suppressive effects on ACTH levels, patient preference of the administration routes.</p>
SAMPLE SIZE	12 patients meeting all inclusion criteria
TRIAL DURATION	<p><u>First patient in to last patient out (months)</u>: November 2011 to April 2012</p> <p><u>Duration of the entire trial (months)</u>: 6 months</p> <p><u>Recruitment period (months)</u>: 2 months</p>
PARTICIPATING CENTERS	Single center trial University Hospital Würzburg, Dept. Of medicine I
PREVIOUS DFG / BMBF PROJECT NUMBER	N.A.

1.1 SUMMARY

Patients with chronic adrenal insufficiency need to adapt their hydrocortisone replacement dose in conditions of physical or psychological stress to prevent life threatening adrenal crisis. In cases of more severe impairment or unsecure gastrointestinal absorption (e.g. gastroenteritis, severe infectious disease), parenteral administration of the hydrocortisone dose is crucial. The study is conducted to offer patients the possibility to perform hydrocortisone self administration in emergency situations in a way of administration which is easy to perform and accepted by the patient. Therefore, pharmacokinetics and safety of subcutaneous hydrocortisone administration will be studied and compared to intramuscular administration.

1.2 KEY WORDS

Adrenal insufficiency, Addison's disease, adrenal crisis, hydrocortisone emergency administration

1.3 INTERVENTION SCHEME / TRIAL FLOW

Patients with primary adrenal insufficiency will be recruited. Pharmacokinetic studies will be performed at three different study visits. Patients will receive hydrocortisone (Pfizer) 100 mg in 2 ml solvent s.c. (as a maximum of 1 ml should not be exceeded simultaneously in two divided doses), hydrocortisone (Pfizer®) 100 mg in 2 ml solvent i.m. or 2 ml sodium chloride 0.9% s.c. (simultaneously in two divided doses) in a random order. Blood samples and saliva for determination of cortisol and ACTH levels will be collected over a time period of 4 hours. Photographic documentation of the site of injection will be performed and patients further receive a diary to document eventual local or systemic adverse events during the following 3 days.

2. THE MEDICAL PROBLEM

2.1 EVIDENCE

Patients with chronic adrenal insufficiency rely on a lifelong replacement therapy with glucocorticoids. These patients are prone to experience a life threatening adrenal crisis also under established replacement therapy. An increase in cortisol secretion is an important adaptive mechanism of the organism to deal with stressful events (e. g. infectious disease, surgery, strong physical activity or psychic distress). An adrenal crisis therefore usually occurs in situations of a relative cortisol deficit due to inadequate replacement. In a retrospective analysis of 444 patients with chronic adrenal insufficiency we could detect a frequency of adrenal crisis of 6.3 crises per 100 patient years. Main precipitating factors were gastrointestinal or other infectious disease, but also several other conditions like pregnancy, psychic distress or intensive physical training. Often the worsening of the clinical condition occurred very rapidly (Hahner et al., EJE 2010). In a prospective analysis of 455 patients an even higher incidence rate of 7.8 crises/100 patient years was observed (unpublished data). 3% of the crises were fatal. Analyses of large patient registries from Sweden and Norway demonstrated still an increased mortality of patients with adrenal insufficiency despite established replacement therapy and patient education (Bergthorsdottir et al. 2006, Bensing et al. 2008, Erichsen et al. 2009). Particularly patients that have been diagnosed at a young age demonstrated a significantly increased mortality rate compared to the general population (Bensing et al. 2008, Erichsen et al. 2009). The relative risk to die from infectious disease was 6.6 in a Swedish analysis (Bergthorsdottir et al. 2006). Adrenal insufficiency further represented the second frequent cause of death in a Norwegian analysis (Erichsen et al. 2009). To avoid adrenal crises, patients are repeatedly educated in dose adaptation of their glucocorticoid dose in conditions of stress. They receive an emergency card and should further be equipped with an emergency glucocorticoid set. While under conditions of slight to moderate stress glucocorticoid dose adaptation can easily performed by the patients through increase of the oral replacement dose, situations with vomiting and diarrhea or otherwise severe impairment of the clinical condition urgently require parenteral intravenous administration of glucocorticoids by the attending physician. As most physicians are not familiar with such rare diseases like Addison's disease and deterioration of disease may occur within short time, intravenous glucocorticoid replacement is often delayed which puts the patient into further danger. To open the possibility to patients to deal with such situations more independently, patients and relatives are educated in intramuscular hydrocortisone auto-injection. Authorization exists for intravenous and, in cases of emergency, intramuscular injection exists. Usually a substantial inhibition threshold exists in patients to autoinject into the muscle. A small Norwegian trial in 7 patients with Addison's disease has already demonstrated that continuous subcutaneous hydrocortisone

administration via an insulin pump can be used to induce physiological serum cortisol profiles without any side effects (Lovas et al. 2007).

2.2 THE NEED FOR A TRIAL

As patients with adrenal insufficiency still die from adrenal crisis, improvement of both prevention and also emergency management is needed. It is clear that perfect equipment and education of patients is key for further crisis prevention and management. Subcutaneous administration of hydrocortisone is easier to perform and usually better accepted by patients compared to intramuscular administration. Thus, this study aims at the efficacy, feasibility and safety of subcutaneous hydrocortisone administration.

3. JUSTIFICATION OF DESIGN ASPECTS

3.1 CONTROL(S) / COMPARATOR(S)

Main outcome measure is the pharmacokinetics of cortisol levels after subcutaneous administration of hydrocortisone. This will be compared with intramuscular injection of hydrocortisone and subcutaneous injection of sodium chloride in the same patient.

3.2 DOSE, MODE AND SCHEME OF INTERVENTION

Patients will be investigated in the morning (start between 8:00 and 11:00). The usual morning dose of hydrocortisone will be postponed until the end of the respective visit.

After assessment of inclusion- and exclusion criteria patients will undergo a physical examination. An in-dwelling catheter will be placed into a cubital vein. Patients will be randomized to the order of the three different interventions.

Interventions at one of the three visits respectively:

- 100 mg hydrocortisone (Pfizer®) in 2 ml solvent subcutaneously (divided in 2 x 1 ml)
- 100 mg hydrocortisone (Pfizer®) in 2 ml solvent intramuscularly
- Sodium chloride 0.9% (divided in 2 x 1 ml doses)

Visits will be performed with at least seven days time interval.

A maximum of two patients will be investigated in parallel at the same day.

At every study visit blood serum samples will be collected at -10, 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 210 and 240 min after injection. Saliva samples will further be collected at the same time points.

In addition, at -10, 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 and 240 min plasma samples for determination of ACTH will be collected.

Patients receive a diary to document any local or systemic adverse event during the following 3 days after intervention. In addition, patients will be contacted by phone 3(±1) and 7(±1) days after subcutaneous administration of hydrocortisone. If patients report any adverse events that are possibly related to the subcutaneous administration route, they will be called-in for further physical examination and detailed documentation.

To further enhance individual patient's safety during the study, a safety assessment will be performed prior to the subsequent intervention. After completion of all 3 pharmacokinetic studies, patients will further receive a questionnaire to collect general information on their adrenal disease and a personal estimation and rating of the different administration modes. A photographic documentation of the site of injection will be performed at the end of the study visit and if a local adverse event is reported by the patient. If a local skin reaction at the site of injection lasting >24 hours is recognized by the patient, consultation of the attending physician will be aimed. The physician will receive a form for exact documentation of the kind of local skin reaction and a photographic documentation will be performed.

3.3 ADDITIONAL TREATMENTS

None

3.4 INCLUSION / EXCLUSION CRITERIA

1. Inclusion criteria

- Male and female patients with primary adrenal insufficiency under standard glucocorticoid replacement therapy due to autoimmune adrenalitis or bilateral adrenalectomy (disease duration at least 12 months)
- Age ≥ 18 years
- Patient's written informed consent
- Ability to comply with the protocol procedures
- Established stable replacement therapy, no anticipated change in medication
- Negative pregnancy test and contraception (besides oral contraceptive pill) in pre-menopausal females

2. Exclusion criteria

- Diabetes mellitus
- Infectious disease with fever at time of investigation
- Known intolerance to the study drug or constituents of the study drug
- Oral contraception
- Known pregnancy or breast feeding
- Renal failure (creatinine >2.5 ULN)
- Skin lesions at the injection site that
 - bear a high risk of worsening by local hydrocortisone injection
 - or otherwise increase the risk of local adverse events
 - or may inhibit local absorption of the study medication

3.5 OUTCOME MEASURES

The primary clinical endpoint is the time to cortisol levels required in critical illness (>1000 nmol/l). Comparison s.c. vs. i.m. and the number of patients achieving this level. The hypothesis is that this serum levels can be achieved within a critical time frame of 30 min after subcutaneous injection with good safety and higher patient acceptance compared to intramuscular administration. Further end points are pharmacokinetic data for assessment of bioequivalence: C_{max}: maximal plasma concentration; C_{min}: minimal plasma concentration; C_{av}: average plasma concentration; t_{max}: time passed since administration at which the plasma concentration maximum occurs; AUC_t: area under the plasma concentration curve from administration to last observed concentration at time t. MRT: mean residence time; t_{1/2}: plasma concentration half-life; Fluctuation: (C_{max} - C_{min})/C_{av}.

Secondary end points are the safety of subcutaneous hydrocortisone administration and the response of ACTH levels to glucocorticoid administration as a second indirect measure of physiological glucocorticoid activity. Further patient acceptability of the different modes of glucocorticoid administration will be assessed.

ACTH and cortisol levels will be determined by established luminescence immunoassays. In addition, cortisol levels will be measured by LC/MS. As hydrocortisone is identical to endogenous cortisol, the cortisol levels measured by these assays reflect the amount of hydrocortisone absorption and distribution by the organism.

3.6 METHODS AGAINST BIAS

Treatments will be performed in a random order to dilute carry over effects. Primary end points are pharmacokinetic data minimizing relevant bias.

3.7 PROPOSED SAMPLE SIZE / POWER CALCULATIONS

According to the EMA notes for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence the number of 12 participants is regarded as the minimum required number.

3.8 FEASIBILITY OF RECRUITMENT

The adrenal insufficiency registry of Würzburg comprises more than 150 patients with primary adrenal insufficiency. Several patients have already indicated their interest to participate in the study. Therefore, recruitment of 12 patients for the study is possible within several weeks.

3.9 STOPPING RULESA. For the individual patient

Participation of patients is fully voluntarily. Patients are able to stop participation in the study at any point in time. In addition, patients might claim the elimination of all data material at any point in time.

Furthermore, study participation will be stopped for the individual patient, if new safety issues occur (e. g. new diagnosis of Diabetes mellitus, pregnancy or acute infectious disease) during the study.

B. For the whole study

Relevant risks to the patients are highly unlikely. However, if 2 or more patients experience serious adverse events associated with the subcutaneous administration of hydrocortisone with high likelihood, the study will be stopped.

4.0 WRITTEN INFORMED CONSENT

A consent document including patient information upon the nature, scope and possible consequence of the trial must have been approved by the Institutional Review Board. Patients amenable for inclusion in the trial will be given sufficient time to study the written information, as well as possibility to ask questions before signing the consent document.

4. STATISTICAL ANALYSES

Documentation and analysis will be performed at the Department of Medicine I, Endocrine and Diabetes Unit, University of Würzburg, Germany. Data will be documented after pseudonymisation in a data base. Data analysis is mainly descriptive, (time until achievement of serum cortisol levels regarded as safe, estimation of the patients regarding convenience and tolerability of different modes of drug administration, safety aspects). Pharmacokinetic data for assessment of bioequivalence: C_{max}, C_{min}, C_{av}, t_{max}, AUC_t, MRT, t_{1/2}, fluctuation: (C_{max} - C_{min})/C_{av} will be calculated. Testing of relative bioavailability (bioequivalence) is based upon the 90% confidence interval for the ratio of the population means (Test/Reference), for the parameters. Pharmacokinetic parameters derived from measures of concentration, e.g. AUC, C_{max} will be analysed and compared using ANOVA. The data will be transformed prior to analysis using a logarithmic transformation as appropriate. The analysis technique for t_{max} will be non-parametric and applied to untransformed data.

5. ETHICAL CONSIDERATIONS

No immediate adverse events of the drugs and the mode of administration are expected. Hydrocortisone is already approved for intramuscular administration. Data on low dose subcutaneous administration also demonstrated no adverse events. The study coordinators (n=3) furthermore have performed subcutaneous autoinjection of 25 mg hydrocortisone in 0.5 ml

without experiencing any adverse events (Pharmacokinetic data attached). The need of an easy to perform emergency treatment is evident, necessitating such a trial.

6. QUALITY ASSURANCE AND SAFETY

6.1 QUALITY ASSURANCE / MONITORING

All documents (imaging, hormone analysis, safety parameters, histology reports, written informed consent) will be collected and checked for completeness and plausibility. Data will be recorded in a standardized data base. Data entries will be checked for inconsistency. In case of differences in data sets, original reports will be checked for validation. Compliance with inclusion and exclusion criteria will be checked. Original data from the study will be stored for at least 10 years according to GCP-guidelines (CPMP/ICH/135/95) and will be available for external control by authorized persons (e. g. ethical committee, health authorities, monitors). Monitoring will be performed by an independent monitor from the "Zentrale für Klinische Studien, ZKS" Würzburg.

6.2 SAFETY

In the course of the trial, changes in physical findings as well as clinical signs and symptoms that may reflect adverse effects will be documented. Photographic documentation of the site of injection will further be performed. Furthermore, all adverse events will be documented on the appropriate report form. When an adverse event occurs it will be graded according to the NCI-CTC criteria (version 4.0).

Patients receive a diary to document any local or systemic adverse event during the following 3 days after intervention. In addition, patients will be contacted by phone 3(±1) and 7(±1) days after subcutaneous administration of hydrocortisone. If patients report any adverse events that are possibly related to the subcutaneous administration route, they will be called-in for further physical examination and detailed documentation.

To further enhance individual patient's safety during the study, a safety assessment will be performed prior to the subsequent intervention. In addition, a safety assessment will be performed after 4 and 8 subsequent subcutaneous administrations of hydrocortisone with evaluation of events during the 7 day follow up period after administration.

Furthermore, the first 3 patients will be treated as inpatients at the day of the first study visit.

6.3 ADVERSE EVENTS (AE)

Any Adverse Event that occurs from the time consent is given, during the study and in the 7 days following the last administration of study treatment should be recorded.

All subjects should be monitored for Adverse Events during the study. Assessments may include monitoring of any or all of the following parameters: the subject's clinical symptoms, laboratory, pathological, radiological or surgical findings, physical examination findings, or other appropriate tests and procedures.

All Serious Adverse Events (SAEs) must be reported immediately (i.e., within 24 hours of the Investigator's knowledge of the event) by facsimile of the SAE Report Form to the coordinating sponsor.

For all AEs, the investigator must pursue and obtain adequate information both to determine the outcome of the AE and to assess whether it meets the criteria for classification as a SAE requiring immediate notification, sufficient information should be obtained by the investigator to determine the causality of the AE (i.e., study drug or other illness). All AEs and especially those that are serious, suspected to be related to study drug or considered significant by the investigator must be followed after the time of treatment discontinuation until the event or its sequelae resolve or stabilize at a level acceptable to the investigator or his/her designated representative. All AEs will be recorded in the CRF.

Severity assessment of AEs

For both AEs and SAEs, the Investigator must assess the severity of the event. The severity of AEs will be graded based upon the subject's symptoms according to National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 4.0); <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>.

AEs that are not defined in the NCI CTCAE should be evaluated for severity according to the following scale:

Grade 1 = Mild – transient or mild discomfort; no limitation in activity; no medical intervention/therapy required

Grade 2 = Moderate – mild to moderate limitation in activity, some assistance may be needed; no or minimal medical intervention/therapy required

Grade 3 = Severe – marked limitation in activity, some assistance usually required; medical intervention/therapy required, hospitalization is possible

Grade 4 = Life threatening – extreme limitation in activity, significant assistance required; significant medical intervention/therapy required, hospitalization or hospice care probable

Grade 5 = Death - the event results in death

Causality assessment of AEs

The Investigator must determine the relationship between the administration of the study drug and the occurrence of an AE/SAE as not related or related as defined below:

Not related:	The temporal relationship of the adverse event to study medication administration makes a causal relationship unlikely or remote, or other medications, therapeutic interventions, or underlying conditions provide a sufficient explanation for the observed event.
Related:	The temporal relationship of the adverse event to study medication administration makes a causal relationship possible, and other medications, therapeutic interventions, or underlying conditions do not provide a sufficient explanation for the observed event.

If an event is assessed as suspected of being related to a comparator, ancillary or additional IMP that has not been manufactured or provided by The Promotor, please provide the name of the manufacturer when reporting the event.

7. REFERENCES

Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, Sjöberg O, Nilsson B, Ekblom A, Blomqvist P, Kämpe O. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Nov;69(5):697-704

Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec;91(12):4849-53

Erichsen MM, Løvås K, Fougner KJ, Svartberg J, Hauge ER, Bollerslev J, Berg JP, Mella B, Husebye ES. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol*. 2009 Feb;160(2):233-7

Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C, Milovanovic D, Fassnacht M, Ventz M, Quinkler M, Allolio B. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol*. 2010 Mar;162(3):597-602

Løvås K, Husebye ES. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease. *Eur J Endocrinol*. 2007 Jul;157(1):109-12.

Trial Sponsor				
University Hospital Würzburg, D-97080 Würzburg, Germany				
Person to contact: Prof. Dr. B. Allolio				
Trial Management				
#	Name	Affiliation	Responsibility / Role	Signature
1.	Prof. Dr. B. Allolio	University Hospital Würzburg	Coordinating investigator	
2.	PD. Dr. S. Hahner	University Hospital Würzburg	Principal Coordinating investigator	
Recruiting centres				
#	Name	Affiliation	Expected no. of patients recruited for the complete trial	
		University of Würzburg, Dept. Of Medicine I, Endocrine and Diabetes Unit, Würzburg, Germany	12	
Total sum of recruited patients			12	

8. FINANCIAL DETAILS OF THE TRIAL

8.1 COMMERCIAL INTEREST

There is no commercial interest of one of the study coordinators.

PATIENTENINFORMATION

**Prüfstelle: Universitätsklinikum
Endokrinologie**

Würzburg,

Schwerpunkt

Oberdürrbacherstraße 6
97078 Würzburg

Prüfarzt: PD Dr. Stefanie Hahner, Prof. Dr. Bruno Allolio

EUDRACT-Nr. 2011-002687-25

Pharmakokinetik der subkutanen Hydrocortisonapplikation im Vergleich zur intramuskulären Gabe bei Patienten mit chronischer Nebenniereninsuffizienz

Prüfplancode:PHYSCA-1

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie einladen an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln zu gewinnen oder zu erweitern. Deshalb schreibt der Gesetzgeber im Arzneimittelgesetz vor, dass neue Arzneimittel klinisch geprüft werden müssen. Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und von der zuständigen Behörde genehmigt. Diese klinische Prüfung wird in der Universitätsklinik Würzburg, Schwerpunkt Endokrinologie, durchgeführt; es sollen insgesamt 12 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch das Universitätsklinikum Würzburg (Schwerpunkt Endokrinologie), den Sponsor dieser Studie.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. **Sofern Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.**

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Prüfung durchgeführt?

Die Nebenniereninsuffizienz ist eine Erkrankung, bei der die Hormonproduktion (Produktion von Cortisol, manchmal auch Aldosteron) der Nebenniere nicht mehr ausreichend funktioniert. Durch den Mangel an Glucocorticoiden (dem Hormon Cortisol) ist eine lebenslange

Hormonersatztherapie (Substitutionstherapie) mit Hydrocortison von Nöten. Die Patienten haben ein hohes Risiko, im Verlauf ihrer Erkrankung eine lebensbedrohliche Nebennierenkrise zu erleiden. Eine situationsangepasste Steigerung der Cortisolausschüttung durch die gesunde Nebenniere spielt eine wichtige Rolle in der Anpassung des Körpers an verschiedene Stresssituationen, wie zum Beispiel Infektionskrankheiten, Operationen, Unfälle, starke körperliche oder psychische Belastungen. Durch eine gestörte Funktion der Nebenniere ist diese Anpassung nicht möglich und die Patienten müssen den zusätzlichen Bedarf an Hydrocortison selbst ausgleichen. In Notfallsituationen, wie z.B. im Rahmen von Unfällen oder bei Erbrechen, sind die Patienten darauf angewiesen, Hydrocortison durch einen Arzt intravenös verabreicht zu bekommen. Oftmals kommt es aber zu einer sehr schnellen Ausprägung der Beschwerden, sodass rasch gehandelt werden muss oder der Arzt ist nicht schnell genug erreichbar, z. B. auf Urlaubsreisen. Wir haben wiederholt die Erfahrung gemacht, dass es aus verschiedenen Gründen zu Verzögerungen einer notwendigen Hydrocortisongabe kommt. Manchmal hat der kontaktierte Arzt, aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, wenig Erfahrung mit der spezifischen Behandlung von Nebenniereninsuffizienten Patienten. Einige Patienten mit der Erkrankung scheuen sich davor, z.B. am Wochenende den Arzt zu kontaktieren. Andere Patienten unternehmen keine größeren Reisen mehr aus Sorge davor, keine rasche Hilfe im Fall einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu erhalten. Um Patienten mit einer Nebenniereninsuffizienz in diesen Situationen ein höheres Maß an Unabhängigkeit zu ermöglichen, werden mittlerweile Patientenschulungen in der Eigeninjektion von Hydrocortison durchgeführt. Es besteht eine offizielle Zulassung für die intravenöse und die intramuskuläre Gabe. Erfahrungsgemäß haben viele Personen Hemmungen davor, sich ein Medikament in den Muskel zu spritzen.

Ziel dieser Studie ist es, die subkutane Gabe von Hydrocortison, also die Injektion in das unter der Haut gelegene Fettgewebe an Bauch oder Oberschenkel für die Eigeninjektion in Krisensituationen zu untersuchen und die Verträglichkeit und individuelle Wahrnehmung in einem Fragebogen zu bewerten.

◇◇◇Das hier eingesetzte Hydrocortisonpräparat ist ein bereits langjährig zugelassenes Arzneimittel. Die Zulassung beschränkt sich aktuell auf die intravenöse und teilweise auch intramuskuläre Injektion. Die subkutane Verabreichungsform wurde bisher bei *mindestens 10*, Personen geprüft. Daten einer niedrig dosierten kontinuierlichen subkutanen Gabe mittels Insulinpumpe bei 7 Personen mit Morbus Addison liegen publiziert vor (Lovas et al. Eur J Endocrinol 2007), hierbei wurden keine Nebenwirkungen der Subkutangabe festgestellt. In einem Selbstversuch der Studienkoordinatoren (n=3) blieb die subkutane Einmalgabe von 25 mg Hydrocortison ebenfalls ohne Nebenwirkungen.

2. Erhalte ich das Prüfpräparat auf jeden Fall?

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung wird das Hydrocortisonpräparat (Wirkstoff: Hydrocortison-21-hydrogensuccinat, Natriumsalz) bei jedem Patienten an einem der drei geplanten Untersuchungstage entweder subkutan oder intramuskulär verabreicht. Somit erhalten Sie das Prüfpräparat an zwei der Untersuchungstage. An einem weiteren Tag wird nur physiologische Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) subkutan verabreicht. Die subkutane Gabe der Kochsalzlösung dient dazu, die Wirkungen des subkutan verabreichten Hydrocortisons besser beurteilen zu können. Es kann zudem eine eventuell noch vorhandene basale Cortisolproduktion durch Ihre Nebenniere besser erfasst werden. In welcher Reihenfolge Sie das Hydrocortison oder die Kochsalzlösung bekommen, wird anhand eines Losverfahrens festgelegt.

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung wird des weiteren die subkutane Verabreichung von Hydrocortison mit der intramuskulären Gabe verglichen, eine bereits für die Behandlung von nebenniereninsuffizienten Patienten zugelassene Applikationsart. Wir gehen jedoch davon aus, dass die subkutane Gabe angenehmer ist bei leichter Durchführbarkeit und vergleichbarer Effektivität. Im Falle Ihrer Teilnahme werden Sie Hydrocortison subkutan und intramuskulär erhalten.

3. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Insgesamt werden Sie zu drei Untersuchungstagen eingeladen, die in einem Abstand von mindestens einer Woche stattfinden. Es werden nach der Verabreichung der Studienmedikation in festgelegten Zeitabständen Blut- und Speichelproben gesammelt. Am Ende erhalten Sie einen Fragebogen, in dem Sie zu Ihrem individuellen Krankheitsverlauf und den beiden Verabreichungsarten bezüglich der Verträglichkeit und Ihrer persönlichen Meinung befragt werden.

Bei Aufnahme in diese klinische Prüfung wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben und Sie werden einer ärztlichen Untersuchung unterzogen. Die Möglichkeit Ihrer weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung wird von den Ergebnissen dieser Voruntersuchung abhängen.

Bei Teilnahme an der Studie müssen Sie Ihre **morgendliche Hydrocortisoneinnahme pausieren** und im Anschluss an die Untersuchung einnehmen. Ihre sonstigen Medikamente können sie wie jeden Tag nach Plan einnehmen.

Erster Untersuchungstag:

Beginn morgens zwischen 8.00 und 11.00Uhr. Ungefähre Dauer ca. 5 Stunden maximal.

Anlage 2

Sie müssen nicht nüchtern zur Untersuchung erscheinen.

Genauer Ablauf:

1. Patientenbefragung und körperliche Untersuchung
2. Erhalt eines Tagebuches für Ihre persönliche Dokumentation
3. Losverfahren, durch welches die Untersuchungsreihenfolge für die drei Untersuchungstage bestimmt wird
4. Legen einer venösen Verweilkanüle (für den Zeitraum des 1. Untersuchungstages)
5. Blutabnahmen vor der Gabe von Kochsalzlösung
6. Subkutane Gabe von Kochsalzlösung
7. Blutabnahmen zu mehreren Zeitpunkten bis 240min nach der Gabe, sowie Entnahme von Speichelproben
8. Fotographische Dokumentation der Einstichstelle (unmittelbar nach der Gabe von Kochsalzlösung und nach der letzten Blutentnahme)

Zweiter Untersuchungstag:

Beginn morgens zwischen 8.00 und 11.00 Uhr. Ungefähre Dauer ca. 4 Stunden maximal.

Sie müssen nicht nüchtern kommen.

Genauer Ablauf:

1. Legen einer venösen Verweilkanüle (für den Zeitraum des 2. Untersuchungstages)
2. Blutentnahmen vor der Gabe von Hydrocortison
3. Subkutane oder intramuskuläre Gabe von Hydrocortison
4. Weitere Blutentnahmen zu mehreren Zeitpunkten bis 240min nach der Gabe, sowie Entnahme von Speichelproben
5. Fotographische Dokumentation der Einstichstelle (unmittelbar nach der Gabe von Hydrocortison und nach der letzten Blutentnahme)

Dritter Untersuchungstag:

Beginn morgens zwischen 8.00 und 11.00 Uhr. Ungefähre Dauer ca. 4 Stunden maximal.

Sie müssen nicht nüchtern kommen.

Genauer Ablauf:

1. Legen einer venösen Verweilkanüle (für den Zeitraum des 3. Untersuchungstages)
2. Blutentnahme vor der Gabe von Hydrocortison
3. Subkutane oder intramuskuläre Gabe von Hydrocortison
4. Weitere Blutentnahme zu mehreren Zeitpunkten bis 240min nach der Gabe, sowie Entnahme von Speichelproben
5. Fotographische Dokumentation der Einstichstelle (unmittelbar nach der Gabe von Hydrocortison und nach der letzten Blutentnahme)
6. Ausfüllen eines Fragebogens zu den Versuchstagen und zu Ihrem individuellen Krankheitsverlauf

Blutentnahme:

Zeitpunkte der Blutabnahmen und Entnahme von Speichelproben: -10, 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180 und 240 min Es werden maximal 4ml Blut pro Blutentnahme entnommen, d.h. das maximal entnommene Blutvolumen beträgt, an einem Untersuchungstag, 64 ml.

Laborbestimmung: Bei den Blutuntersuchungen werden die Cortisol- und ACTH- Werte (ACTH= Adrenocorticotropin, ein von der Hirnanhangsdrüse ausgeschüttetes Hormon, welches die Cortisolproduktion der Nebenniere reguliert) zu den verschiedenen Zeitpunkten bestimmt.

Dosierungen:

- Subkutane Gabe von Hydrocortison: Gleichzeitige subkutane Gabe von zwei mal 50 mg Hydrocortison gelöst in einem Volumen von je einem 1ml
- Subkutane Gabe von Kochsalzlösung: Gleichzeitige subkutane Gabe von zwei mal 1ml Kochsalzlösung
- Intramuskuläre Gabe von Hydrocortison: Intramuskuläre Gabe von 100 mg Hydrocortison von Pfizer gelöst in einem Volumen von 2ml

Zusätzliche Medikamente (auch rezeptfreie), von denen der Prüfarzt noch nichts weiß, sollten Sie – außer bei Notfällen – nur nach Rücksprache mit Ihrem Prüfarzt einnehmen. Wenn Sie von anderen Ärzten behandelt werden, müssen Sie diese über Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung informieren. Auch Ihr Prüfarzt muss über jede medizinische Behandlung, die Sie durch einen anderen Arzt während der klinischen Prüfung erhalten, informiert werden.

4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Dadurch, dass Sie das Prüfpräparat erhalten, können Sie zusätzlich für Ihre eigene Sicherheit Erfahrung im Umgang mit der Eigeninjektion von Hydrocortison gewinnen, so dass eine möglicherweise bestehende Hemmschwelle im Umgang mit Notfallkits abgebaut werden kann.

5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Die Injektion von Hydrocortison kann prinzipiell zu unerwünschten Wirkungen oder Beschwerden führen. In einzelnen Fällen kann ein leichtes Unruhegefühl und Beeinträchtigung des Schlafes auftreten. Bei der subkutanen Anwendung können neue, bisher unbekannte Nebenwirkungen, wie lokale Hautreaktionen, auftreten. Bislang sind jedoch keine spezifischen Nebenwirkungen nach einmaliger Gabe von Hydrocortison subkutan bekannt.

Im Rahmen der Substitutionstherapie sind keine Nebenwirkungen bei einmaliger Gabe zu erwarten. Erst bei einer Überdosierung über einen sehr langen Zeitraum wäre mit den für Glucocorticoide (Cortisonpräparate) typischen unerwünschten Wirkungen zu rechnen (Symptome eines

Anlage 2

Cushing-Syndroms = z.B. Stammbetonte Fettverteilung, Diabetes mellitus oder Vorstufen eines Diabetes mellitus, Muskelschwäche, Bluthochdruck, Osteoporose, „Vollmondgesicht“).

Darüber hinaus können die im Rahmen dieser klinischen Prüfung studienbedingt durchgeführten Maßnahmen mit Risiken behaftet sein oder zu Beschwerden führen. Im Einzelnen handelt es sich um das Legen der venösen Verweilkanüle für die Blutentnahmen. Eine lokale Bildung von Blutergüssen und Rötungen im Bereich der Einstichstelle, sowie das Entstehen lokaler oder auch den gesamten Körper betreffender entzündlicher Prozesse sind mögliche Komplikationen. Es werden jedoch alle entsprechend erforderlichen Hygienemaßnahmen zur Vermeidung einer Infektion vorgenommen.

Bitte teilen Sie den Prüfarzten *alle* Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Prüfung auftreten und dokumentieren Sie diese in Ihrem Tagebuch und Dokumentationsbogen. Falls die Beschwerden schwerwiegend sind, teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle diese bitte umgehend mit, ggf. telefonisch (Tel. 0931-201-39937 oder 0931-201-39200; Fax: 0931-201-639200).

Nach der subkutanen Gabe von Hydrocortison werden wir Sie zweimalig im Verlauf der folgenden Woche telefonisch kontaktieren, um uns nach Ihrem Befinden und eventuellen Beschwerden zu erkundigen.

6. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?

Neben der subkutanen Gabe von Hydrocortison in Notfallsituationen, stehen auch die Möglichkeiten der intravenösen und intramuskulären Gabe zu Verfügung.

Da die intravenöse Verabreichung nur durch einen Arzt durchgeführt werden kann und die intramuskuläre Gabe für viele Patienten eine große Hemmschwelle darstellt, könnte die subkutane Eigeninjektion eine gute Alternative für den Einsatz in Notfallsituationen sein.

7. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Prüfung dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen.

Schwangere Frauen dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**.

Ein Risiko bei einer bestehenden Schwangerschaft ist durch die Hydrocortisongabe prinzipiell zwar nicht zu erwarten, dennoch sollen schwangere Frauen nicht an dieser Studie teilnehmen. Ein Schwangerschaftstest wird bei Frauen vor Präparatverabreichung einmalig durchgeführt. Teilnehmende Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der klinischen Prüfung eine verlässliche Methode zur Schwangerschaftsverhütung einsetzen, bei der keine Hormonpräparate, insbesondere keine Östrogene („Pille“) Anwendung finden. Im Rahmen der klinischen Prüfung erlaubte Verhütungsmittel sind z.B. Kondome, Diaphragma, Intrauterinpessar.

Sollten Sie während der klinischen Prüfung schwanger werden oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, kontaktieren Sie bitte umgehend den Prüfarzt.

Auch **stillende Frauen** dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**.

Weitere Studienausschlusskriterien sind das Vorliegen eines Diabetes mellitus, Fieber am Untersuchungstag, eine bekannte Unverträglichkeit gegenüber Hydrocortison oder den Bestandteilen des Studienmedikamentes, die Einnahme von oralen Kontrazeptiva („Pille“ zur Schwangerschaftsverhütung), eine höhergradige Nierenunterfunktion und eine Erkrankung der Haut im Bereich des Injektionsgebietes am Bauch, die durch eine lokale Injektion verschlechtert werden oder zu zusätzlichen Komplikationen führen könnte.

8. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen finanziellen Kosten.

Fahrtkosten (bis zu einer Höhe von 500 Euro für alle drei Studientage, im Einzelfall auch darüber hinaus) können rückerstattet werden.

9. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

Bei der klinischen Prüfung eines Arzneimittels sind alle Studienteilnehmer gemäß dem Arzneimittelgesetz versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die

Anlage 2

Sie auf Wunsch ausgehändigt bekommen. Die maximal verfügbare Versicherungssumme für den einzelnen Teilnehmer beträgt 500.000 Euro.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer

Name und Anschrift der Versicherung: Ecclesia mildenberger
Hospital GmbH

Klingenbergstraße 4
32758 Detmold

Telefon:

+49-5231-603-6233

Fax:

+49-5231-603-606233

Versicherungsnummer:

57 010329 03013

direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt.

Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

Während der Dauer der klinischen Prüfung dürfen Sie sich einer anderen medizinischen Behandlung – außer in Notfällen – nur nach vorheriger Rücksprache mit dem Prüfarzt unterziehen. Von einer erfolgten Notfallbehandlung müssen Sie den Prüfarzt unverzüglich unterrichten.

10. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Prüfung mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

11. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Prüfung ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
- es wird die gesamte klinische Prüfung abgebrochen.

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der klinischen Prüfung auszuschcheiden, oder Ihre Teilnahme aus einem anderen der genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie sich einer empfohlenen abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen.

Der Prüfarzt wird mit Ihnen besprechen, wie und wo Ihre weitere Behandlung stattfindet.

12. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert (10 Jahre), ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben (z.B. an autorisierte Aufsichtsbehörden).

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Zugriff haben lediglich der Prüfarzt und die an der Studie beteiligten Studienkoordinatoren. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung der personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über Ihre Gesundheit ist unwiderruflich. Die Teilnahme an der Studie können Sie jedoch jederzeit beenden. Bei einem Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme werden die bereits erhobenen Daten weiterhin verwendet werden, soweit diese für die Studie aussagekräftig und für die Beantwortung der Fragestellungen der Studie relevant sind, insbesondere, um Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen, sicherzustellen, dass Ihre schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden bzw. wenn eine Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen besteht, siehe auch Datenschutzerklärung (Punkt 3).

Das Arzneimittelgesetz enthält nähere Vorgaben für den erforderlichen Umfang der Einwilligung in die Datenerhebung und -verwendung. **Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.**

13. Was geschieht mit meinen Blutproben?

Die im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Blut- und Speichelproben werden zur Bestimmung von Cortisol und ACTH verwendet. Die Proben werden dabei ausschließlich für diese klinische Prüfung verwendet, für den Zeitraum des Studienverlaufs verwahrt und nach Abschluss der Studie vernichtet. Da diese Untersuchungen in spezialisierten Laboren durchgeführt werden, wird das entsprechende Probenmaterial von Ihnen pseudonymisiert weitergeleitet.

14. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräche an der Prüfstelle

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt.

Kontaktstelle:

PD Dr. Stefanie Hahner
Universitätsklinikum Würzburg, Schwerpunkt Endokrinologie
Oberdürrbacherstraße 6
97078 Würzburg
Telefon: 0931 / 201 39937
E-mail: hahner_s@medizin.uni-wuerzburg.de

Es existiert außerdem eine Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Teilnehmer an klinischen Prüfungen, ihre gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten können sich an diese Kontaktstelle wenden:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Telefon: 0228 / 207-4318 Fax: 0228 / 207-4355
e-mail: klinpruefung@bfarm.de

Pharmakokinetik der subcutanen Hydrocortisonapplikation im Vergleich zur intramuskulären Gabe bei Patienten mit chronischer Nebenniereninsuffizienz

PHYSCA-1

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über das Prüfmedikament und die Vergleichstherapie sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Universitätsklinik Würzburg, Schwerpunkt Endokrinologie aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
 - a) an die Universität Würzburg, den Sponsor oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung,
 - b) im Falle eines Antrags auf Zulassung: an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörden (z. B. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte),
 - c) im Falle unerwünschter Ereignisse: an den Sponsor, an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), sowie von dieser an die Europäische Datenbank.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
 - a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
 - b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
 - c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) bis c) genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....
Name

über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

Anlage 2

**Ich erkläre mich bereit,
an der oben genannten klinischen Prüfung
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben



.....
Datum

.....
Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Name des Prüfarztes/der Prüferin in Druckbuchstaben

.....
Datum

.....
Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüferin**

Literatur:

1. Lovas K, Husebye ES. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(1):109-112. Prepublished on 2007/07/05 as DOI 10.1530/EJE-07-0052.
2. White K, Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(1):115-120. Prepublished on 2009/09/25 as DOI 10.1530/EJE-09-0559.
3. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(3):597-602. Prepublished on 2009/12/04 as DOI 10.1530/EJE-09-0884.
4. Kyle UG, Jolliet P, Genton L, et al. Clinical evaluation of hormonal stress state in medical ICU patients: a prospective blinded observational study. *Intensive Care Med*. 2005;31(12):1669-1675. Prepublished on 2005/10/26 as DOI 10.1007/s00134-005-2832-9.
5. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(2):111-124. Prepublished on 2008/01/11 as DOI 10.1056/NEJMoa071366.
6. Rav DC, Macduff A, Drummond GB, Wilkinson E, Adams B, Beckett GJ. Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness. *Intensive Care Med*. 2002;28(9):1301-1308. Prepublished on 2002/09/05 as DOI 10.1007/s00134-002-1427-y.
7. Goodman S, Sprung CL, Ziegler D, Weiss YG. Cortisol changes among patients with septic shock and the relationship to ICU and hospital stay. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1362-1369. Prepublished on 2005/09/10 as DOI 10.1007/s00134-005-2770-6.
8. Oppert M, Reinicke A, Graf KJ, Barckow D, Frei U, Eckardt KU. Plasma cortisol levels before and during "low-dose" hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2000;26(12):1747-1755. Prepublished on 2001/03/29 as DOI.
9. Voortman G, Mannaerts BM, Huisman JA. A dose proportionality study of subcutaneously and intramuscularly administered recombinant human follicle-stimulating hormone (Follistim*/Puregon) in healthy female volunteers. *Fertil Steril*. 2000;73(6):1187-1193. Prepublished on 2000/06/17 as DOI.
10. Bellone JD. Treatment of vincristine extravasation. *JAMA*. 1981;245(4):343. Prepublished on 1981/01/23 as DOI.