

University of Groningen

## Hydrocortisone dose in adrenal insufficiency

Werumeus Buning, Jorien

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Werumeus Buning, J. (2017). *Hydrocortisone dose in adrenal insufficiency: Balancing harms and benefits*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

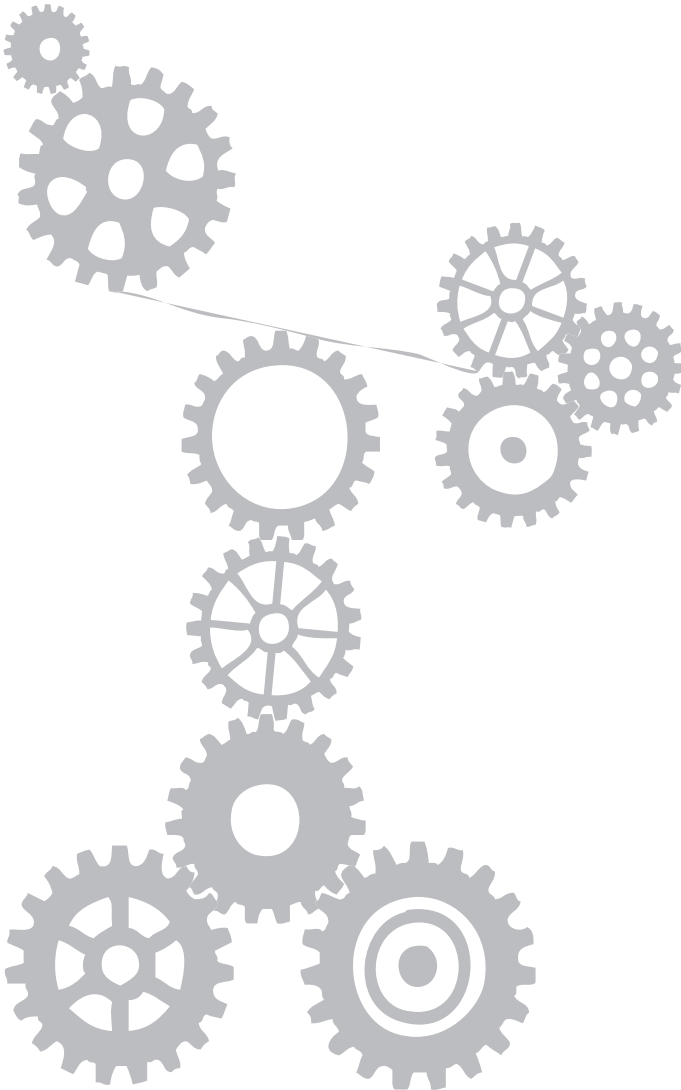
### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

# Chapter 9

Summary





Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis causes the hypothalamus to secrete corticotrophin releasing hormone (CRH). CRH stimulates the anterior pituitary gland to release adrenocorticotrophic hormone (ACTH), which in turn leads to secretion of cortisol by the adrenal gland. Cortisol, in turn, exerts inhibitory effects to the hypothalamus and the pituitary via a negative feedback loop. Cortisol serves several functions in the body, like the regulation of blood glucose, suppression of the immune system and assistance in fat, protein and carbohydrate metabolism.

Patients with adrenal insufficiency (AI) are characterized by the loss of endogenous cortisol production. This lack of cortisol production can either be caused by loss of function of the adrenal gland itself (primary AI), or by impairment of the pituitary or hypothalamus (secondary AI or tertiary AI, respectively). This thesis focuses on patients with secondary AI. The diagnosis of secondary AI is based on the finding of low early morning cortisol levels when pituitary pathology is present. Furthermore, in case of indeterminate cortisol values, various stimulation tests are available to assess the integrity of the HPA axis. Patients with AI are treated with glucocorticoids, most commonly by the oral administration of hydrocortisone (HC). Traditionally it was recommended to administer two-thirds (20 mg) of the substitution dose in the morning and one-third (10 mg) in the evening. This dose was based on cortisol production rate estimates in healthy individuals of 12–15 mg/m<sup>2</sup>/day. However, using stable isotope tracers the daily cortisol production rate is currently estimated to be approximately 6–10 mg/m<sup>2</sup>/day, corresponding to total daily doses of 15–20 mg/day.

Parameters to objectively monitor the adequacy of the glucocorticoid substitution therapy are lacking. Therefore, in current practice, clinical assessment of symptoms potentially suggestive of over- or under-treatment is often used. Under-treatment bears the risk of insufficient cortisol supply in the case of severe stress risking an adrenal crisis, whereas chronic exposure to high cortisol levels is associated with increased mortality and morbidity such as increased risk for cardiovascular diseases and osteoporosis. Reduced quality of life and cognitive impairment are also found in relation to high cortisol levels.

**Chapter 1** provides an introduction in the HPA axis, the etiology, diagnosis and treatment of secondary AI, and several psychological and somatic outcome measures that are influenced by the treatment of secondary AI. Furthermore, the aims of the thesis are described: to assess the pathophysiological effects of two different doses of hydrocortisone, and to add evidence for recommendations regarding glucocorticoid substitution therapy in secondary AI. In order to do so, we performed a randomized, double-blind crossover study in which we compared treatment with a total daily dose of 0.2–0.3 mg HC/kg body weight with a total daily dose of 0.4–0.6 mg HC/kg body weight (both administered for 10 weeks), and its effect on cognitive functioning, quality of

life (QoL), the association between stress and pain, somatosensory functioning, blood pressure and regulating hormones, and pharmacokinetic parameters.

### **Part I. The effect of hydrocortisone treatment on psychological outcome measures in patients with secondary adrenal insufficiency**

In **Chapter 2** we describe the effect of two different doses of HC and its effect on the cognitive domains memory, attention, executive functioning and social cognition. A total of 63 patients with secondary AI were included in the study, of which 47 completed both study periods and were used in the present analysis. Patients either first received a lower dose of HC for 10 weeks (0.2–0.3 mg HC/kg body weight/day) followed by a higher dose of HC for 10 weeks (0.4–0.6 mg HC/kg body weight/day), or in reversed order, divided into three daily administrations. Cognitive performance was assessed at the end of each treatment period using a battery of 12 standardized cognitive tests. Cortisol levels measured one hour after ingestion of the morning dose differed significantly between the two HC doses (mean [SD], low dose: 653 [281] nmol/L; high dose: 930 [148] nmol/L;  $P < 0.001$ ). No differences in cognitive performance were found between the two dose regimens; neither did the number of patients showing a cognitive impairment differ between the two treatment doses. There appears to be no negative influence of 10 weeks of treatment with a higher dose of HC compared with a lower dose of HC on memory, attention, executive functioning and social cognition.

In **Chapter 3** we evaluated health-related QoL (HRQoL) after treatment with the same two HC doses as described previously. Cross-sectional studies indicate a relationship between HC dose and QoL, with higher doses being associated with more severely impaired subjective health. However, randomized clinical trials are lacking. HRQoL was assessed with a daily mood and symptom checklist and at the end of each treatment period using several questionnaires. The 47 patients that completed both study period were used in the present analysis. Patients reported fewer symptoms of depression ( $P = 0.016$  and  $P = 0.045$  for the Hospital Anxiety and Depression Scale (measuring anxiety and depression) and the Patient Health Questionnaire-9 (measuring depression), respectively), less general and mental fatigue ( $P = 0.004$  and  $P = 0.003$ , respectively, both for the Multidimensional Fatigue Inventory-20 (MFI-20), assessing fatigue), increased motivation ( $P = 0.021$ , MFI-20), better physical functioning ( $P = 0.041$ ), better general health ( $P = 0.013$ ) and more vitality ( $P = 0.025$ ) (all RAND-36, a generic QoL questionnaire), compared to the lower dose. Furthermore, fewer somatic symptoms ( $P = 0.022$ ) and less pain ( $P < 0.001$ ) (both for the Patient Health Questionnaire-15, assessing somatic complaints) were experienced while treated with the higher HC dose, compared to the lower dose. We concluded that patients receiving

the higher dose of HC, reported a better HRQoL on various domains and that this fact should be taken into consideration in tailoring individualized treatment.

In **Chapter 4** we aimed to study the causal role of low cortisol levels in the relationship between perceived stress and pain. Cortisol is known to have pain-dampening effects, and low cortisol levels are suggested to mediate the relationship between stress and pain. Patients filled out a daily diary assess perceived stress and pain levels throughout the trial. Non-seasonal autoregressive moving average modelling was used to test for associations between daily perceived stress levels and daily reported pain levels during each of the HC doses administered. Out of 47 patient, 12 patients showed high enough fluctuations in stress and pain levels to study their associations. Six patients showed associations between perceived stress and pain during both HC doses, one showed this association only under the low dose, and two only under the high dose. We therefore concluded that this study did not provide evidence for a prominent role of cortisol levels in the association between perceived stress and pain.

## **Part II. The effect of hydrocortisone treatment on somatic outcome measures in patients with secondary adrenal insufficiency**

In **Chapter 5** we tested somatosensory functioning during treatment with the lower and higher HC dose as described in chapter 2. We previously showed increased subjective pain reports after treatment with the lower HC dose compared to the higher HC dose. Whether different doses of HC would also alter somatosensory functioning, has not been studied yet. We therefore determined the mechanical detection threshold (MDT), mechanical pain threshold (MPT), mechanical pain sensitivity (MPS), and the pain pressure threshold (PPT) according to the Quantitative Sensory Testing battery of the German Network on Neuropathic Pain. QST data of 46 patients was available. No differences in MDT, MPT, MPS and PPT were found between the two treatment doses, nor did the number of patients showing a sensory abnormality. We therefore concluded that previously found altered subjective pain due to a lower HC substitution dose is not caused by different somatosensory functioning in response to mechanical stimuli.

**Chapter 6** describes the effect of hydrocortisone on blood pressure (BP) and regulating hormones. Cardiovascular risk is increased in patients with secondary AI and this may be caused by an unfavourable metabolic profile, of which hypertension is an important factor, due to a relatively high HC replacement dose. However, the relationship between HC dose and BP and its underlying mechanisms is poorly documented. We therefore determined the effects of a higher versus a lower HC dose on BP, the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase

(11 $\beta$ -HSD) enzyme activity and circulating (nor)metanephrines. Forty-six patients were included in the present analysis. After treatment with the higher dose of HC, we found an increase in systolic BP of 5 (12) mm Hg ( $P = 0.011$ ), an increase in diastolic BP of 2 (9) mm Hg ( $P = 0.050$ ), and a median [interquartile range] drop in plasma potassium of -0.1 [-0.3; 0.1] nmol/L ( $P = 0.048$ ), compared to treatment with the lower dose. The higher hydrocortisone dose led to decreases in serum aldosterone of -28 [-101; 9] pmol/L ( $P = 0.020$ ) and plasma renin of -1.3 [-4.5; 1.2] pg/mL ( $P = 0.051$ ), and increased the ratio of plasma and urinary cortisol to cortisone (including their metabolites) ( $P < 0.001$  for all), compared to the lower dose. Furthermore, on the higher dose plasma and urinary normetanephrine decreased by -0.101 [-0.242; 0.029] nmol/L ( $P < 0.001$ ) and -1.48 [-4.06; 0.29]  $\mu$ mol/mol creatinine ( $P < 0.001$ ) respectively, compared to the lower dose. Thus, treatment with higher HC doses leads to an increase in BP together with changes in several pathways involved in BP regulation such as the RAAS, 11 $\beta$ -HSD enzyme activity, and sympathetic nerve activity.

In **Chapter 7** we evaluated the pharmacokinetic properties of two different doses of HC. Various methods are used to assess the adequacy of HC substitution therapy in patients with secondary AI, but none of them are fully satisfactory. Pharmacokinetic studies have been performed, but studies assessing pharmacokinetics of both total and free cortisol in plasma and saliva are lacking. Therefore, we performed this post-hoc pharmacokinetic analysis to better understand individual and population pharmacokinetics and the effect of dose adjustments. Pharmacokinetic data of 46 patients was available. One- and two-compartment population models for plasma free cortisol, plasma total cortisol and salivary cortisol were parameterized. The individual pharmacokinetic parameters clearance (CL), volume of distribution ( $V_d$ ), the elimination half-life ( $t_{1/2}$ ), maximum concentration ( $C_{max}$ ), and area under the curve (AUC) were calculated. We found large inter-individual variation in CL and  $V_d$  of plasma free cortisol, plasma total cortisol, and salivary cortisol, with  $AUC_{24h}$  varying more than 10 fold. Cortisol exposure was increased on the higher dose compared to the lower dose, but this was only dose proportional for free cortisol concentrations and not for total cortisol. This large variation in cortisol exposure warrants individually tailored treatment doses. For patients designated as ‘fast metabolizers’, a doubling of the dose does not result in double exposure and therefore other management strategies are required.

**Chapter 8** is a general discussion of the role of the glucocorticoid receptors and mineralocorticoid receptors that mediate the relation between cortisol and cognitive functioning and other outcome measures studied. Furthermore we discuss the role of QoL assessment in the monitoring of HC substitution therapy. We additionally discuss mechanisms regulating cortisol exposure beyond circulating cortisol levels, and the

prospect of dual-release HC as a treatment option. Finally, several recommendations for future research are given.





## **Samenvatting**



Door activatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as) wordt de hypothalamus gestimuleerd om corticotropin-releasing-hormoon (CRH) af te geven. Dit hormoon stimuleert de hypofyse tot het afgeven van adreno-corticotropic-hormoon (ACTH), als gevolg waarvan de bijnieren cortisol aanmaken. Via negatieve terugkoppeling remt cortisol de productie van CRH en ACTH door de hypothalamus en de hypofyse. Cortisol is betrokken bij verscheidene functies in het lichaam, zoals de regulering van bloeddruk, het immuunsysteem en het helpt bij het metabolisme van vet, proteïne en koolhydraten.

Bij patiënten met secundaire bijnierschorsinsufficiëntie is de endogene cortisolproductie uitgevallen. Het ontbreken van de cortisolproductie kan veroorzaakt worden door disfunctioneren van de bijnieren zelf (primaire bijnierschorsinsufficiëntie), of door disfunctioneren van de hypofyse of hypothalamus (secundaire bijnierschorsinsufficiëntie of tertiaire bijnierschorsinsufficiëntie, respectievelijk). Dit proefschrift focust op patiënten met secundaire bijnierschorsinsufficiëntie. De diagnose van secundaire bijnierschorsinsufficiëntie wordt gebaseerd op lage cortisolwaarden in de vroege ochtend. In het geval van cortisolwaarden die niet eenduidig wijzen op bijnierschorsinsufficiëntie, zijn er verscheidene stimulatietests beschikbaar die gebruikt kunnen worden om de integriteit en het functioneren van de HPA-as te onderzoeken. Patiënten met secundaire bijnierschorsinsufficiëntie worden behandeld met glucocorticoïden, voornamelijk door de orale toediening van hydrocortison (HC). In eerste instantie werd aanbevolen om tweederde (20 mg) van de dosering in de ochtend te nemen, en éénderde (10 mg) in de avond. Deze dosering is gebaseerd op een geschatte cortisolproductie van 12–15 mg/m<sup>2</sup>/dag bij gezonde vrijwilligers. Echter, met behulp van stabiele isotopen wordt de dagelijkse cortisolproductie tegenwoordig geschat op 6–10 mg/m<sup>2</sup>/dag, wat overeenkomt met een totale dagelijkse dosering van 15–20 mg HC/dag.

Parameters om de kwaliteit van de substitutietherapie objectief te meten ontbreken. Daarom wordt in de huidige praktijk een klinische beoordeling van symptomen die mogelijk onder- of overbehandeling suggereren vaak gebruikt. Onderbehandeling heeft als risico dat de cortisolwaarden ontoereikend zijn in geval van ernstige stress, wat kan leiden tot een bijniercrisis. Chronische blootstelling aan te hoge cortisolwaarden is geassocieerd met een verhoogde kans op mortaliteit en morbiditeit zoals cardiovasculaire ziekten en osteoporose. Daarnaast worden hoge cortisolwaarden geassocieerd met een verminderde kwaliteit van leven en beperkingen in het cognitief functioneren.

**Hoofdstuk 1** geeft een introductie over de HPA-as, de etiologie, diagnose en behandeling van secundaire bijnierschorsinsufficiëntie en over verschillende psychologische en somatische uitkomsten die beïnvloed kunnen worden door de behandeling van secundaire bijnierschorsinsufficiëntie. Daarnaast worden de doelen van dit proefschrift

beschreven: het evalueren van het pathofysiologische effect van twee verschillende doseringen HC en het toevoegen van evidentie voor de huidige aanbevelingen met betrekking tot glucocorticoïde substitutietherapie in secundaire bijnierschorsinsufficiëntie. Om deze doelen te bereiken hebben we een gerandomiseerde, dubbelblinde crossover studie opgezet waarin we de behandeling met een totale dagelijkse dosering van 0.2–0.3 mg HC/kg lichaamsgewicht vergeleken met de behandeling met een totale dagelijkse dosering van 0.4–0.6 mg HC/kg lichaamsgewicht (allebei 10 weken toegevend), en het effect van deze doseringen op het cognitief functioneren, kwaliteit van leven, de associatie tussen stress en pijn, somatosensorisch functioneren, bloeddruk en regulerende hormonen en farmacokinetische parameters.

### **Deel I. Het effect van behandeling met hydrocortison op psychologische uitkomstmaten bij patiënten met secundaire bijnierschorsinsufficiëntie**

In **Hoofdstuk 2** beschrijven we het effect van twee verschillende doseringen HC op de cognitieve domeinen geheugen, aandacht, executief functioneren en sociale cognitie. In totaal werden 63 patiënten met secundaire bijnierschorsinsufficiëntie geïnccludeerd in deze studie waarvan 47 beide studieperiodes voltooiden en in de huidige analyse zijn gebruikt. Patiënten kregen of eerst tien weken de lagere dosering (0.2–0.3 mg HC/kg lichaamsgewicht) gevolgd door tien weken de hogere dosering (0.4–0.6 mg HC/kg lichaamsgewicht), of in omgekeerde volgorde. Aan het eind van iedere behandelperiode werd het cognitief functioneren gemeten door het gebruik van een testbatterij bestaande uit 12 gestandaardiseerde cognitieve testen. Cortisolwaardes gemeten één uur na inname van de ochtenddosering verschilden significant tussen de twee doseringen van HC (gemiddelde [SD], lage dosering: 653 [281] nmol/L; hoge dosering: 930 [148] nmol/L;  $P < 0.001$ ). Er waren geen verschillen in het cognitief functioneren tussen de beide doseringen, noch in het aantal patiënten dat een cognitieve beperking liet zien. Er lijkt dus geen negatief effect te zijn van een behandeling van 10 weken met een hogere dosering HC, vergeleken met een lagere dosering HC, op geheugen, aandacht, executief functioneren en sociale cognitie.

In **Hoofdstuk 3** hebben we kwaliteit van leven geëvalueerd na behandeling met dezelfde twee doseringen HC als eerder beschreven. Cross-sectionele studies wijzen op een relatie tussen de dosering van HC en kwaliteit van leven, waarbij hogere doseringen geassocieerd zijn met ernstigere beperkingen in het subjectieve welzijn. Echter, gerandomiseerde klinische studies naar deze relatie ontbreken. In deze studie hebben we gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven zowel dagelijks gemeten met een stemming en klachten vragenlijst, als aan het eind van iedere behandelperiode met enkele andere kwaliteit van leven vragenlijsten. De 47 patiënten die beide stud-

ieperiodes hebben volbracht zijn tevens gebruikt voor deze analyse. Patiënten rapporteerden minder symptomen van depressie ( $P = 0.016$  en  $P = 0.045$  voor de Hospital Anxiety and Depression Scale (meet klachten van angst en depressie) en Patient Health Questionnaire-9 (meet klachten van depressie), respectievelijk), minder algemene en mentale vermoeidheid ( $P = 0.004$  en  $P = 0.003$ , respectievelijk, allebei van de Multidimensional Fatigue Inventory-20 (MFI-20), een vragenlijst die vermoeidheid meet), verhoogde motivatie ( $P = 0.021$ , MFI-20), beter fysiek functioneren ( $P = 0.041$ ), beter algemene gezondheid ( $P = 0.013$ ) en meer vitaliteit ( $P = 0.025$ ) (allen RAND-36, een algemene kwaliteit van leven vragenlijst) na behandeling met de hogere dosering HC in vergelijking met de behandeling met de lagere dosering. Daarnaast werden minder somatische klachten ( $P = 0.022$ ) en minder pijn ( $P < 0.001$ ) (allebei Patient Health Questionnaire-15, meet de mate van somatische klachten) gerapporteerd op de hogere dosering in vergelijking met de lagere dosering. We concluderen dat patiënten na behandeling met de hogere dosering een betere kwaliteit van leven ervaren op verscheidene gebieden en dat dit in overweging moet worden genomen bij het afstemmen van de individuele doseringen.

In **Hoofdstuk 4** hebben we de causale rol van lage cortisolwaardes in de relatie tussen ervaren stress en pijn onderzocht. Cortisol heeft een pijn-dempende werking en er wordt een mediërende rol van lage cortisolwaardes gesuggereerd in de relatie tussen stress en pijn. Patiënten vulden dagelijks een dagboek in waarin ervaren stress en pijnklachten werden uitgevraagd. We hebben de associaties tussen dagelijks ervaren stress en dagelijks gerapporteerde pijnklachten tijdens de beide HC doseringen getest door middel van non-seasonal autoregressive moving average modelling. Van de 47 patiënten lieten 12 patiënten genoeg variatie zien in ervaren stress- en pijn-niveaus om de relatie tussen deze twee parameters te onderzoeken. Zes patiënten lieten een associatie tussen stress en pijn zien tijdens beide doseringen HC, één patiënt liet deze associatie alleen zien tijdens de lagere dosering en twee patiënten alleen tijdens de hogere dosering. De resultaten van dit onderzoek wijzen niet op een prominente rol van lage cortisolwaardes in de relatie tussen ervaren stress en pijn, zoals onderzocht binnen de gebruikte twee doseringen HC.

## **Deel II. Het effect van behandeling met hydrocortison op somatische uitkomstmaten bij patiënten met secundaire bijnierschorsinsufficiëntie**

In **Hoofdstuk 5** hebben we het somatosensorisch functioneren gedurende behandeling met de lagere en hogere dosering HC getest. We hebben eerder laten zien dat men meer pijn ervoer op de lagere dosering HC vergeleken met de hogere dosering. Of deze verschillende doseringen ook een effect hebben op het somatosensorisch functioneren

is nog niet eerder onderzocht. We hebben de mechanische detectiedrempel (MDT), de mechanische pijndrempel (MPT), de mechanische pijngevoeligheid (MPS) en de ‘druk’ pijndrempel (PPT) bepaald met behulp van de ‘Quantitative Sensory Testing’ (QST) batterij van het Duits Netwerk van Neuropathische pijn. Van 46 patiënten was er QST data beschikbaar. We vonden geen verschil in MDT, MPT, MPS en PPT tussen de beide doseringen HC, noch in het aantal patiënten dat een abnormale response liet zien. We concluderen dat eerder gevonden verschillen in subjectieve pijn door een lagere dosering HC niet veroorzaakt worden door veranderingen in het somatosensorisch functioneren in reactie op mechanische stimuli.

In **Hoofdstuk 6** beschrijven we het effect van HC op bloeddruk en regulerende hormonen. Mensen met secundaire bijnierschorsinsufficiëntie hebben een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en dit wordt mogelijk veroorzaakt door een ongunstig metabool profiel, waarvan verhoogde bloeddruk een belangrijke factor is, als gevolg van een relatief hoge dosering HC als substitutietherapie. De relatie tussen HC dosering en bloeddruk en de onderliggende mechanismen is nog niet uitgebreid gedocumenteerd. Daarom hebben we gekeken naar het effect van de lagere dosering HC vergeleken met de hogere dosering HC op bloeddruk, het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS),  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase ( $11\beta$ -HSD) enzymactiviteit en (nor)metanefrines. In totaal zijn 46 patiënten geïnccludeerd in de analyse. Na behandeling met de hogere dosering HC vonden we een gemiddelde (SD) stijging in de systolische bloeddruk van 5 (12) mm Hg ( $P = 0.011$ ), een stijging in de diastolische bloeddruk van 2 (9) mm Hg ( $P = 0.050$ ), een mediane [interkwartielafstand] daling in plasma kalium van  $-0.1 [-0.3; 0.1]$  nmol/L ( $P = 0.048$ ) in vergelijking met de lagere dosering. De hogere dosering HC leidde tot een daling in serum aldosteron van  $-28 [-101; 9]$  pmol/L ( $P = 0.020$ ) en plasma renine van  $-1.3 [-4.5; 1.2]$  pg/mL ( $P = 0.051$ ) en tot een stijging in de cortisol-cortison-ratio in plasma en urine (inclusief de metaboliëten) ( $P < 0.001$  voor allen) in vergelijking met de lagere dosering. Daarnaast zagen we na behandeling met de hogere dosering HC een daling in de normmetanefrine concentratie in plasma en urine van  $-0.101 [-0.242; 0.029]$  nmol/L ( $P < 0.001$ ) en  $-1.48 [-4.06; 0.29]$   $\mu$ mol/mol creatinine ( $P < 0.001$ ) voor normmetanefrine in plasma en urine, respectievelijk, in vergelijking met de lagere dosering. Concluderend kunnen we stellen dat de hogere dosering HC leidt tot een stijging in bloeddruk, gepaard gaande met veranderingen in verscheidene mechanismen die betrokken zijn bij de bloeddrukregulatie zoals het RAAS,  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase ( $11\beta$ -HSD) enzym activiteit en activiteit van het sympathische zenuwstelsel.

In **Hoofdstuk 7** evalueren we de farmacokinetische eigenschappen van de twee verschillende doseringen HC. Verschillende methodes worden gebruikt om de adequaatheid

van HC substitutietherapie in patiënten met secundaire bijnierschorsinsufficiëntie te meten, maar geen van deze methodes is toereikend. Er zijn een aantal farmacokinetische studies gedaan, maar geen van deze studies heeft gekeken naar zowel totaal cortisol als vrij cortisol gemeten in plasma en vrij cortisol gemeten in speeksel. Om een beter begrip te krijgen van de individuele en populatie farmacokinetische eigenschappen van HC en het effect van aanpassingen in de dosering, hebben we deze post-hoc farmacokinetische analyse gedaan. Van 46 patiënten was farmacokinetische data beschikbaar. Er werden één- en twee-compartmentele populatie modellen voor vrij cortisol en totaal cortisol gemeten in plasma en vrij cortisol gemeten in speeksel gemaakt. De individuele farmacokinetische parameters klaring (CL), verdelingsvolume ( $V_d$ ), de halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ), maximale concentratie ( $C_{max}$ ) en area under the curve (AUC) zijn berekend. We vonden grote interindividuele variatie in CL en  $V_d$  voor vrij cortisol en totaal cortisol gemeten in plasma en vrij cortisol uit speeksel, waarbij  $AUC_{24h}$  tot een factor tien verschilde. Blootstelling aan cortisol was verhoogd tijdens de hogere dosering in vergelijking met de lagere dosering, maar dit was alleen proportioneel aan de dosis voor de vrije cortisol concentraties en niet voor totaal cortisol. De resultaten van de populatiemodellen laten zien dat er individueel afgestemde doseringen nodig zijn vanwege de grote interindividuele verschillen in cortisolblootstelling. Voor patiënten bij wie het metabolisme relatief snel gaat, leidde een verdubbeling van de dosering niet tot een verdubbeling in blootstelling aan cortisol, waardoor er voor deze patiënten andere strategieën nodig zijn om in hun cortisolbehoefte te voorzien.

**Hoofdstuk 8** is een algemene discussie over de rol van glucocorticoïde receptoren en mineralocorticoïde receptoren die de relatie tussen cortisol en cognitieve functies en andere uitkomstmaten mediëren. Verder wordt de rol van kwaliteit van leven in het evalueren van de HC substitutietherapie besproken. Daarnaast bediscussiëren we de rol van mechanismen die, naast de cortisol concentraties in de circulatie, de blootstelling aan cortisol regelen en bespreken we de toepassing van HC tabletten met gereguleerde afgifte als optie voor de behandeling. Tenslotte worden enkele aanbevelingen voor vervolgonderzoek gedaan.





**Dankwoord**



Daar ligt 'ie dan! Dat ik dit dankwoord mag schrijven betekent dat het echt zo ver is: mijn proefschrift is klaar! Maar een proefschrift schrijf je niet alleen, dus een dankwoord voor een ieder die hier direct of indirect aan heeft bijgedragen is zeker op z'n plaats.

Allereerst wil ik de bereidwillige patiënten bedanken die aan dit onderzoek hebben deelgenomen. Zonder hen was dit proefschrift nooit tot stand gekomen.

Mijn promotoren prof. dr. Bruce H.R. Wolffenbittel en prof. dr. Oliver M. Tucha:

Beste Bruce, ik wil je bedanken voor de kans die je me hebt gegeven om op de afdeling Endocrinologie mijn promotietraject te volgen. Je kritische inbreng de afgelopen jaren is van grote waarde geweest voor dit proefschrift. Ook wil ik je bedanken dat je me op mijn eerste grote internationale congres in Polen, waar ik waarschijnlijk ietwat ontredderd om me heen stond te kijken, op sleeptouw hebt genomen.

Beste Oliver, ik vind het bewonderenswaardig hoe snel jij de belangrijkste boodschap uit een brei van data en cijfertjes weet te filteren. Ik heb genoten van je positiviteit en de prettige en inspirerende manier waarop je me tijdens mijn onderzoek hebt begeleid.

Veel dank gaat uit naar mijn copromotoren dr. André P. van Beek en dr. Janneke Koerts:

Beste André, tijdens mijn scriptie onderzoek polste jij of ik ook geïnteresseerd was in onderzoek doen. Misschien dat ik toen niet helemaal wist waar ik aan begon, maar ik heb er zeker geen spijt van gekregen. Je enthousiasme voor dit vak en de wetenschap werkt aanstekelijk; zo liep ik na ieder overleg vrolijk en vol goede moed je kamer uit. Je geduld en manier van uitleggen heb ik als zeer prettig ervaren. Onze gesprekken over nieuwe hardlooprecords en afleveringen van Game of Thrones en Rundfunk, al dan niet onder het genot van een kop 'lekkere koffie' of een biertje op congressen, hebben daar ook zeker aan bijgedragen. André, bedankt voor het vertrouwen en de fijne begeleiding!

Beste Janneke, bedankt dat je altijd voor me klaar stond als ik even advies nodig had. Hoe vol je agenda soms ook was, er was altijd ruimte om even te sparren. Je afsluiting 'niet te druk maken, het komt goed', had ik af en toe zeker nodig. Janneke, bedankt voor de fijne samenwerking en ik hoop dat onze wegen elkaar in de toekomst weer zullen kruisen!

I thank the members of the reading committee, prof. dr. A.R.M.M. Hermus, prof. dr. O.C. Meijer, prof. dr. B.R. Walker for their time to critically read and evaluate this thesis.

Veel dank gaat uit naar de afdeling Endocrinologie en aan alle co-auteurs betrokken bij de verschillende hoofdstukken. In het bijzonder wil ik prof. dr. Daan Touw bedanken. Beste Daan, met veel geduld heeft u me thuis gemaakt in een deel van de wereld van de farmacie; voor een alfa-mens als ik niet altijd even makkelijk. Als ik er even niet uit kwam had u altijd een gaatje vrij in uw drukke agenda om te overleggen. Dit heb ik erg gewaardeerd, bedankt daarvoor!

Machteld, ik wil je ontzettend bedanken voor het ontwerpen van de prachtige voorkant van dit proefschrift.

Verder wil ik iedereen bedanken van de afdeling Neuropsychologie. Het was fijn om tijdens mijn hele promotietraject een connectie te houden met de psychologie, mede door de inspirerende research meetings. Ik heb me er erg welkom gevoeld en beseft dat psychologie toch echt het leukste vak is.

Veel dank gaat uit naar de mensen van het lab en in het bijzonder naar Martijn van Faassen. Ook het lab was een compleet nieuwe wereld voor mij. Martijn, bedankt voor het me wegwijs maken in het pipetteren, dialyseren en opwerken van de monsters. Dank dat je mijn vraagbaak wilde zijn voor al mijn lab-gerelateerde vragen.

Natuurlijk wil ik ook mijn mede-onderzoekers Edward, Sandra, Sarah, Dineke, Robert, Karin, Marloes, Thamara en Mariëlle bedanken voor de leuke en leerzame tijd die we hebben gehad. Dames, heerlijk om samen in dit promotietraject op te trekken en onder toezien van Manuel af toe te sparren over belangrijke en minder belangrijke dingen in het leven. Mannen, fijn om ook af en toe iemand te hebben die mij weer even liet relativieren en met beide benen op de grond zette.

Daarnaast wil ik Pauline Brummelman nog even extra benoemen. In 2012 mocht ik mijn scriptie onder jouw begeleiding schrijven. Jij stond aan de wieg van de trial beschreven in dit proefschrift, dus ook zonder jou was dit proefschrift er niet geweest. Mede door onze gezellige samenwerking is mijn interesse voor de wetenschap opgebloeid. Inmiddels ben je werkzaam als GZ-psycholoog (ik ben onderweg;) en hoop ik je op professioneel en privégebied nog vaak tegen te komen!

Lieve teamgenootjes van Groningen Dames 1. Wanneer hockey zo'n grote rol speelt in iemands leven als in het onze, verdienen jullie zeker een plekje in dit proefschrift. Hoewel ik mezelf soms naar training toe moest slepen, sta ik nog steeds te genieten als we met z'n allen op het veld staan. We hebben lief en leed gedeeld, met als hoogtepunt natuurlijk onze promotie naar de Hoofdklasse en onze recent behaalde zilveren medaille op het NK zaalhockey. Dank voor de vele avondjes Cirkel en borreltjes op de club waardoor ik weer de energie kreeg om door te gaan met dit promotietraject!

Lieve JC Gula, lieve clubgenoten. Ik ben heel gelukkig met zoveel leuke mensen om me heen! Als enige nog over in Groningen zie ik jullie veel minder vaak dan ik zou willen. Dank voor de gezellige borrels, etentjes en weekendjes weg op z'n tijd, maar bovenal jullie begrip en interesse in wat ik nou allemaal uitspookte daar in het hoge noorden. Nu tijd voor een borrel in de stad waar het allemaal begon!

Lieve Hedi, 6 jaar geleden maakte ik de overstap naar Groningen Dames 1 en kwam ik bij jou in het team. Al vrij snel wist, ja, dit is een leuker! Ik wil je bedanken dat je altijd voor me klaar staat met een knuffel, een goed glas wijn en niet te vergeten: kaasjes! Onze etentjes en avondjes in de Soest hebben me de nodige afleiding en energie gegeven om dit traject af te maken. Ik vind het heel fijn om je als paranimf aan mijn zijde te hebben!

Lieve papa, Irene en Ellen. Lieve mama, Coen en Yannick. Ik kan de juiste woorden nog niet vinden om jullie te bedanken, maar ik zal een poging wagen. Jullie hebben me de ruimte gegeven om te ontdekken en te doen wat ik zelf wil en me daarin altijd gesteund. Bedankt dat ik bij jullie kon komen om af en toe weer even bij te tanken en voor jullie onvoorwaardelijke steun en liefde!

Lieve Rein en Nicky, lief broertje en zusje, wat is het fijn om jullie om me heen te hebben! Lieve Nick, wat hebben we een bijzonder gave reis gemaakt afgelopen zomer. Dat maakte de laatste loodjes net even wat makkelijker. Wanneer gaan we weer? Lieve Rein, naast dat ik je weet te vinden als mijn internet of tv weer eens niet naar mijn zin werkt, ben je ook gewoon m'n maatje en vind ik het super leuk dat je vandaag als paranimf naast me staat!



## About the author





Jorien Werumeus Buning was born on December 29<sup>th</sup> 1987 in Steenwijk, The Netherlands. In 2006 she graduated from Regionale Scholengemeenschap Steenwijk. The same year she started her study Psychology at the Faculty of Behavioural and Social Sciences at the University of Groningen. She received her Bachelor's degree in 2011 and her Master's degree in Clinical Neuropsychology in 2013. From 2013 till 2016 she worked as a PhD student under the supervision of prof. dr. B.H.R. Wolffenbuttel, prof. dr. O. M. Tucha, dr. A. P. van Beek and dr. J. Koerts at the department of Endocrinology of the University Medical Center Groningen and the department of Clinical and Developmental Neuropsychology at the University of Groningen. During her PhD training she was able to present her research at several national and international conferences, for which she received several travel grants and an award for the best abstract in Clinical Endocrinology.

In January 2017 Jorien started working as a psychologist at Kinnik, a child and youth mental health care organization.



## List of publications



**Werumeus Buning J**, Touw DJ, Brummelman P, Dullaart RPF, van den Berg G, van der Klauw MM, Kamp J, Wolffenbuttel BHR, van Beek AP. Pharmacokinetics of hydrocortisone: results and implications from a randomized controlled trial. *Accepted for publication in Metabolism*.

Janssens KAM, **Werumeus Buning J**, van Beek AP, Rosmalen JGM. The role of cortisol in the association between perceived stress and pain: a short report on secondary adrenal insufficiency patients. *Journal for Person-Oriented Research* 2016; 2(3):135–141.

**Werumeus Buning J**, van Faassen M, Brummelman P, Dullaart RPF, van den Berg G, van der Klauw MM, Kerstens MN, Stegeman CA, Muller Kobold AC, Kema IP, Wolffenbuttel BHR, van Beek AP. Effects of hydrocortisone on the regulation of blood pressure – results from an RCT. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016; 101(10):3691–3699.

**Werumeus Buning J**, Kootstra-Ros JE, Brummelman P, van den Berg G, van der Klauw MM, Wolffenbuttel BHR, van Beek AP, Dullaart RPF. Higher hydrocortisone dose increases bilirubin in hypopituitary patients – Results from an RCT. *European Journal of Clinical Investigation* 2016; 46(5):475–80.

**Werumeus Buning J**, Brummelman P, Koerts J, Dullaart RPF, van den Berg G, van der Klauw MM, Sluiter WJ, Tucha O, Wolffenbuttel BHR, van Beek AP. Hydrocortisone dose influences pain, depressive symptoms and perceived health in adrenal insufficiency: a randomized controlled trial. *Neuroendocrinology* 2015; 103(6):771–8.

**Werumeus Buning J\***, Brummelman P\*, Koerts J, Dullaart RPF, van den Berg G, van der Klauw MM, Tucha O, Wolffenbuttel BHR, van Beek AP. The effects of two different doses of hydrocortisone on cognition in patients with secondary adrenal insufficiency – results from a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 55:36–47.

\* both authors contributed equally

Brummelman P, Sattler MGA, Meiners LC, van den Berg G, van der Klauw MM, Elderson MF, Dullaart RPF, Koerts J, **Werumeus Buning J**, Tucha O, Wolffenbuttel BHR, van den Bergh ACM, van Beek AP. Cognition and brain abnormalities on MRI in pituitary patients. *European Journal of Radiology* 2015; 84(2):295–300.