

Aus der Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Reduction in daily hydrocortisone dose improves bone health in  
primary adrenal insufficiency

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Schulz

aus Berlin

Datum der Promotion: 10.03.2017

## Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung .....	3
Abstract .....	5
Eidesstattliche Versicherung .....	7
Auszug aus der Journal Summary List .....	9
Druckexemplar der Publikation .....	10
Lebenslauf .....	19
Publikationsliste .....	20
Danksagung .....	21

## Zusammenfassung

Einführung: Patienten mit primärer Nebenniereninsuffizienz (pNNI) oder androgenitalem Syndrom (AGS) erhalten eine lebenslange Glukokortikoid(GC)-Substitutionstherapie. Die benötigten GC-Dosen sind dabei weitaus geringer als sie in der immunsuppressiven Therapie Verwendung finden. Dennoch übersteigen die zurzeit üblichen GC-Dosen in der Substitutionstherapie die endogene adrenale Kortisol-Produktionsrate. Dieser GC-Überschuss könnte zu Langzeitnebenwirkungen wie Osteoporose führen. Alle bisherigen Studien, welche sich mit der Knochendichte bei Patienten mit pNNI und AGS beschäftigten, umfassten nur kleine Patientenzahlen, hatten den Aufbau einer Querschnittstudie und lieferten widersprüchliche Ergebnisse.

Studienziel: Ziel dieser Studie war es, den Einfluss einer GC-Dosissteigerung beziehungsweise -Dosisreduktion auf die Knochendichte bei diesen Patienten während eines Zeitraumes von zwei Jahren zu untersuchen.

Methodik: Es handelte sich um eine prospektive Längsschnittstudie, welche 57 Patienten mit pNNI und 33 Patienten mit AGS erfasste. Die Knochendichte wurde mittels DXA jeweils zu Studienbeginn und nach zwei Jahren gemessen. Anhand von Veränderungen in der täglichen Hydrocortison-Äquivalenzdosis wurden die Studienteilnehmer rückwirkend unterschiedlichen Gruppen zugeteilt: in Gruppe1 blieb die tägliche Hydrocortison-Äquivalenzdosis unverändert ( $25.2 \pm 8.2$  mg (Mittelwert  $\pm$  SD;  $n=50$ )), Gruppe2 verzeichnete eine Dosissteigerung ( $18.7 \pm 10.3$  auf  $25.9 \pm 12.0$  mg ( $n=13$ )) wohingegen Gruppe3 durch eine Dosisreduktion ( $30.8 \pm 8.5$  auf  $21.4 \pm 7.2$  mg ( $n=27$ )) während des Studienverlaufes charakterisiert wurde. Während der Studie auftretende Nebennierenkrisen wurden dokumentiert und die Studienteilnehmer erhielten einen Fragebogen zu ihrer krankheitsbezogenen Lebensqualität (AddiQoL).

Ergebnisse: Die Patienten der Gruppe1 wiesen normale Z-Werte der Lendenwirbelsäule und des Femurs auf, welche während des Studienverlaufes unverändert blieben. Bei den Patienten der Gruppe2 konnte eine signifikante Reduktion der Z-Werte des Schenkelhalses gezeigt werden ( $-0.15 \pm 1.1$  zu  $-0.37 \pm 1.0$  ( $p < 0.05$ )), wohingegen bei den Patienten der Gruppe3 eine signifikante Zunahme der Z-Werte sowohl der Lendenwirbelsäule als auch der Hüftregion dargestellt werden konnte (L1-L4:  $-0.93 \pm 1.2$  zu  $-0.65 \pm 1.5$  ( $p < 0.05$ ); Hüfte gesamt:  $-0.40 \pm 1.0$  zu  $-0.28 \pm 1.0$  ( $p < 0.05$ )). Innerhalb der Gruppen gab es keine signifikanten Veränderungen des BMI während des

Studienverlaufes. Die Reduktion der GC-Dosis führte nicht zu einem vermehrten Auftreten von Nebennierenkrisen. Außerdem gab es keine statistisch signifikanten Veränderungen bei den Ergebnissen des AddiQoI-Fragebogens im Verlauf der Studie.

Schlussfolgerungen: Diese Studie konnte erstmals zeigen, dass eine behutsame Reduktion der Hydrocortison-Äquivalenzdosis zu einer Steigerung der Knochendichte führte, wohingegen eine Dosissteigerung die Knochendichte reduzierte. Des Weiteren konnte eine vorsichtige GC-Dosisreduktion nicht mit einem vermehrten Auftreten von Nebennierenkrisen oder einer verminderten Lebensqualität in Verbindung gebracht werden. Folglich unterstreichen diese Daten die Notwendigkeit, eine möglichst niedrige GC-Substitutionsdosis bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz zu erreichen, um Langzeitnebenwirkungen zu vermeiden.

## Abstract

Context: Individuals with primary adrenal insufficiency (PAI) or congenital adrenal hyperplasia (CAH) receive life-long glucocorticoid (GC) replacement therapy. GC doses used for replacement therapy in these diseases are much lower than GC doses used for immunosuppressive therapy. However, current daily GC doses are still higher than the reported adrenal cortisol production rate. This GC excess could result in long-term morbidities such as osteoporosis. So far, all studies on bone mineral density (BMD) in PAI and CAH patients had a cross sectional design, small patient numbers and showed inconsistent findings.

Objective: The aim of this study was to prospectively investigate the effect of decreasing or increasing GC doses on BMD in those patients over a two-year period.

Methods: We conducted a prospective, longitudinal study including 57 subjects with PAI and 33 with CAH. BMD was measured by DXA at baseline and after two years. At the end of the study period subjects were divided into three groups depending on changes in daily hydrocortisone equivalent dose: group1 with unchanged daily hydrocortisone equivalent dose ( $25.2 \pm 8.2$  mg (mean $\pm$ SD; n=50)); group2 with increased daily hydrocortisone equivalent dose ( $18.7 \pm 10.3$  to  $25.9 \pm 12.0$  mg (n=13)) and group3 with decreased daily hydrocortisone equivalent dose ( $30.8 \pm 8.5$  to  $21.4 \pm 7.2$  mg (n=27)) during the study period. To assess the safety and the effects of changing GC doses on patient's quality of life, all adrenal crises that occurred during the study time were documented and patients were asked to complete an Addison's disease-specific questionnaire (AddiQoL).

Results: Subjects in group1 showed normal lumbar and femoral Z-scores which were unchanged over time. Group2 subjects showed a significant decrease in femoral neck Z-scores over time ( $-0.15 \pm 1.1$  to  $-0.37 \pm 1.0$  ( $p < 0.05$ )), whereas group3 subjects showed a significant increase in lumbar spine and hip Z-scores (L1-L4:  $-0.93 \pm 1.2$  to  $-0.65 \pm 1.5$  ( $p < 0.05$ ); total hip:  $-0.40 \pm 1.0$  to  $-0.28 \pm 1.0$  ( $p < 0.05$ )). No changes in BMI over time were seen within any group. Reduction in GC dose did not increase the risk of adrenal crisis. Furthermore, there were no statistically significant changes in AddiQoL scores over time.

Conclusions: This study demonstrated for the first time that cautious reduction in hydrocortisone equivalent doses leads to increases in BMD, whereas dose increments

reduced BMD. Additionally, cautious GC reduction did not result in an increased frequency of adrenal crises or decreased quality of life. Therefore, these data emphasize the need for the lowest possible GC replacement dose in patients with adrenal insufficiency to maintain health and avoid long-term adverse effects.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julia Schulz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Reduction in daily hydrocortisone dose improves bone health in primary adrenal insufficiency“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

---

Unterschrift

## **Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation**

Publikation: Julia Schulz, Kathrin R Frey, Mark S Cooper, Kathrin Zopf, Manfred Ventz, Sven Diederich, Marcus Quinkler. Reduction in daily hydrocortisone dose improves bone health in primary adrenal insufficiency. European Journal of Endocrinology. 2016

Beitrag im Einzelnen:

- Sammeln und Aufarbeitung des Datensatzes
  - klinische Daten, Laborparameter, Ergebnisse der Knochendichtemessungen, Fragebögen zur krankheitsbezogenen Lebensqualität
- Kontaktierung von Studienteilnehmern zur Organisation von Studienabläufen
- Literaturrecherche
- Hypothesenformulierung
- Datenanalyse und statistische Auswertung aller oben genannten Untersuchungsparameter
- Erstellung von Tabellen und Abbildungen
- zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse
- Erstellen des Manuskriptes unter Betreuung von Prof. Dr. Quinkler
- Prüfung und Überarbeitung des Manuskriptes zur Veröffentlichung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

---



# Auszug aus der Journal Summary List

ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>

Journal Citation Reports<sup>®</sup>



2014 JCR Science Edition

## Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories ENDOCRINOLOGY & METABOLISM** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by:

Journals 21 - 40 (of 128)



Page 2 of 7

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data <sup>i</sup>						Eigenfactor <sup>®</sup> Metrics <sup>i</sup>	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor <sup>®</sup> Score	Article Influence <sup>®</sup> Score
<input type="checkbox"/>	21	<a href="#">REV ENDOCR METAB DIS</a>	1389-9155	1433	4.892	4.435	1.033	30	6.0	0.00318	1.299
<input type="checkbox"/>	22	<a href="#">BIOL SEX DIFFER</a>	2042-6410	321	4.837		0.389	18	2.4	0.00161	
<input type="checkbox"/>	23	<a href="#">ENDOCR-RELAT CANCER</a>	1351-0088	5382	4.805	5.217	1.078	128	5.9	0.01267	1.602
<input type="checkbox"/>	24	<a href="#">HORM BEHAV</a>	0018-506X	9250	4.632	4.441	0.610	146	7.1	0.01935	1.419
<input type="checkbox"/>	25	<a href="#">BEST PRACT RES CL EN</a>	1521-690X	2984	4.602	5.026	1.000	66	5.1	0.00875	1.611
<input type="checkbox"/>	26	<a href="#">BIOFACTORS</a>	0951-6433	2788	4.592	4.226	0.678	59	6.6	0.00505	1.074
<input type="checkbox"/>	27	<a href="#">J MAMMARY GLAND BIOL</a>	1083-3021	2267	4.526	6.077	0.684	19	7.7	0.00433	1.905
<input type="checkbox"/>	28	<a href="#">ENDOCRINOLOGY</a>	0013-7227	45093	4.503	4.622	0.927	437	9.9	0.06062	1.447
<input type="checkbox"/>	29	<a href="#">THYROID</a>	1050-7256	8834	4.493	5.282	1.010	196	5.8	0.02011	1.478
<input type="checkbox"/>	30	<a href="#">MOL CELL ENDOCRINOL</a>	0303-7207	12922	4.405	4.105	1.153	287	5.7	0.03148	1.251
<input type="checkbox"/>	31	<a href="#">NEUROENDOCRINOLOGY</a>	0028-3835	4204	4.373	3.615	0.260	50	>10.0	0.00582	1.068
<input type="checkbox"/>	32	<a href="#">EXP DIABETES RES</a>	1687-5214	1258	4.325	3.908		0	2.9	0.00465	1.078
<input type="checkbox"/>	33	<a href="#">OSTEOPOROSIS INT</a>	0937-941X	13679	4.169	4.242	0.840	306	6.6	0.02904	1.284
<input checked="" type="checkbox"/>	34	<a href="#">EUR J ENDOCRINOL</a>	0804-4643	11140	4.069	3.936	0.732	231	6.6	0.02369	1.194
<input type="checkbox"/>	35	<a href="#">MOL ENDOCRINOL</a>	0888-8809	13685	4.022	4.453	0.719	153	9.1	0.02063	1.514
<input type="checkbox"/>	36	<a href="#">CARDIOVASC DIABETOL</a>	1475-2840	2813	4.015	3.659	0.830	159	2.9	0.00806	0.841
<input type="checkbox"/>	37	<a href="#">CURR OPIN CLIN NUTR</a>	1363-1950	3923	3.989	4.385	1.105	76	5.7	0.00919	1.266
<input type="checkbox"/>	38	<a href="#">BONE</a>	8756-3282	18954	3.973	4.312	0.774	310	7.5	0.03560	1.333
<input type="checkbox"/>	39	<a href="#">METABOLISM</a>	0026-0495	11256	3.894	3.069	1.174	172	9.3	0.01540	0.831
<input type="checkbox"/>	40	<a href="#">ENDOCRINE</a>	1355-008X	3687	3.878	2.842	0.749	251	4.4	0.00767	0.676

## Druckexemplar der Publikation

### **ausgewählte Publikation:**

**Julia Schulz**, Kathrin R Frey, Mark S Cooper, Kathrin Zopf, Manfred Ventz, Sven Diederich, Marcus Quinkler. Reduction in daily hydrocortisone dose improves bone health in primary adrenal insufficiency. *European Journal of Endocrinology*. 2016 Apr;174(4):531-8.

DOI: 10.1530/EJE-15-1096

Link: <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-15-1096>

PMID: 26811406



















## Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Publikationsliste

### Originalarbeiten:

**Julia Schulz**, Kathrin R Frey, Mark S Cooper, Kathrin Zopf, Manfred Ventz, Sven Diederich, Marcus Quinkler. Reduction in daily hydrocortisone dose improves bone health in primary adrenal insufficiency. *European Journal of Endocrinology*. 2016 Apr;174(4):531-8. doi: 10.1530/EJE-15-1096. Epub 2016 Jan 25. *Impact factor: 4,069*

### Abstracts:

**Schulz J**, Koetz K, Ventz M, Diederich S, Quinkler M. Reduction in daily hydrocortisone dose in adrenal insufficiency improves significantly bone mineral density – results from a 2-year prospective trial. Society for Endocrinology BES 2015, Edinburgh, UK. P3

**Schulz J**, Kötzt K, Ventz M, Diederich S, Quinkler M. Reduction in daily hydrocortisone dose in adrenal insufficiency improves significantly bone mineral density – results from a 2-years prospective trial. 58. Symposium Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie 2015 Lübeck. P09-13

**Schulz J**, Koetz K, Ventz M, Diederich S, Quinkler M. Bone mineral density does not decrease in patients with adrenal insufficiency on a low daily glucocorticoid dose over a 2 year period. 16th European Congress of Endocrinology 2014, Wrocław, Poland. P44

## Danksagung

Mein Dank gilt allen Patienten, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

In diesem Rahmen möchte ich mich auch bei folgenden Personen bedanken, deren Hilfe für die Entstehung dieser Arbeit unabdingbar gewesen ist:

Ich danke Kathrin Frey für die Einführung in das Thema und die hervorragende Vorarbeit.

Bei PD Dr. Manfred Venz bedanke ich mich für die Rekrutierung und Betreuung zahlreicher Patienten.

Mein Dank gilt Prof. Dr. Sven Diederich und dem Endokrinologikum Berlin für die Durchführung der Knochendichtemessungen.

Ich bedanke mich ganz besonders bei unseren beiden Studienschwestern Kathrin Zopf und Christiane Friedrich für ihre tatkräftige Unterstützung und gute Zusammenarbeit.

Von Herzen bedanke ich mich bei meinen Eltern für all das, was sie mir mit auf den Weg gegeben haben, um diese Herausforderung zu meistern. Meiner Schwester danke ich dafür, dass sie immer ein offenes Ohr für mich hat. Bei meinem Freund Anton bedanke ich mich für seine Geduld und Ermunterung.

Ganz besonders danken möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Marcus Quinkler für seine hervorragende Betreuung während meiner Promotion. Ich danke ihm für die Möglichkeit, meine Arbeit auch bei wissenschaftlichen Veranstaltungen präsentieren zu können. Seiner sehr engagierten Betreuung und seiner Fähigkeit, mich immer wieder zu fordern und zu motivieren, habe ich meine Freude an der Arbeit und die Möglichkeit, über meine Grenzen hinaus gewachsen zu sein, zu verdanken.