



AWMF-Register Nr.	174/013	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

S1-Leitlinie – Stellungnahme zur pränatalen Therapie des Adrenogenitalen Syndroms mit 21-Hydroxylase-Defekt (AGS) in Deutschland

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED)

in Zusammenarbeit mit:

der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) und der AG Kinder- und Jugendgynäkologie e.V.

Version 1.0 (Juli 2015)

Impressum

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.

Kontakt

Geschäftsstelle der DGKED e.V.
Wolfgang Seel
Chausseestraße 128-129
10115 Berlin



<http://www.paediatrische-endokrinologie.de/>

Tel: 030 / 28 04 68 04

Fax: 030 / 28 04 68 06

E-Mail: w.seel@dgked.de

Koordination der Leitlinienentwicklung der DGKED e.V.

Frau Dr. Anja Moß

AWMF-Leitlinienberaterin

Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie,

Interdisziplinäre Adipositasambulanz

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Ulm

Eythstraße 24

89075 Ulm

E-Mail: anja.moss@uniklinik-ulm.de

Vorwort

Es ist den Autoren klar, dass man keine Evidenz-basierte Leitlinie zu einer nicht zugelassenen Therapie erstellen kann. Diese S1-Leitlinie ist somit eine Stellungnahme, die den derzeitigen Stand zu dieser Thematik zusammenfasst und Handlungsempfehlungen für das weitere Vorgehen gibt.

Präambel

Weibliche Neugeborene mit einem klassischen Adrenogenitalen Syndrom aufgrund eines angeborenen Defekts der 21-Hydroxylase (AGS) werden in der Regel mit einem intersexuellen äußeren Genitale geboren. Mit der pränatalen Therapie des AGS sollen folgende Ziele erreicht werden: Verhinderung der Virilisierung der weiblichen AGS-Feten, Verhinderung der Genitalkorrektur-Operationen (OP) und Verhinderung des psychosozialen Stress, der für die Familie mit der Geburt eines Mädchens mit intersexuellem Genitale verbunden ist. Die aufwendige Genitalkorrektur-OP kann eigene OP-assozierte Probleme mit sich bringen sowie ebenfalls psychosozialen Stress für die Betroffenen bedeuten.

Da die Differenzierung des weiblichen Genitales ab der 7. Woche post conceptionem (p.c.) beginnt, muss die Therapie unmittelbar nach Feststellung der Schwangerschaft begonnen werden. Da zu diesem Zeitpunkt bisher noch keine pränatale Diagnostik möglich war, mussten alle AGS-Risikoschwangerschaften zunächst ohne Kenntnis der Diagnose behandelt werden. Man verwendet Dexamethason, das von der Plazenta nicht metabolisiert werden kann und daher ein materno-fetaler Gradient von 1:1 erreicht wird. Dexamethason wird unmittelbar nach Feststellung der Schwangerschaft an die Frauen verabreicht, bei denen das Risiko erhöht ist, ein Kind mit klassischem AGS zu bekommen. Nur wenn die pränatale Diagnostik ergibt, dass der Fetus weiblich ist und ein klassisches AGS hat, wird die Therapie kontinuierlich bis zum Ende der Schwangerschaft fortgeführt. In allen anderen Fällen wird die pränatale Therapie beendet.

Die pränatale Therapie des AGS mit Dexamethason ist „Off-label-use“. Dennoch wird diese experimentelle Therapie seit 30 Jahren weltweit durchgeführt. Die bisherigen publizierten Ergebnisse zeigen, dass die pränatale Therapie, wenn sie richtig durchgeführt wird, die Vermännlichung des äußeren Genitales der Mädchen verhindern kann¹⁻⁵. Die Therapie ist aufgrund des ethischen Dilemmas (Behandlung nicht betroffener Kinder) und aufgrund von Daten zu möglichen negativen emotionalen und kognitiven Folgen umstritten. Diese Daten stammen von Studien mit kleiner Fallzahl. Daher bedarf es hier dringend größerer Studien und eine Nachuntersuchung aller pränatal behandelten Kinder, um etwaige Nebenwirkungen im Sinne der fetalen Programmierung durch pränatales Dexamethason belegen oder ausschließen zu können. Die Therapie erfordert eine enge Kooperation aller

beteiligten Ärzte, vor allem eines pränatal-medizinischen Zentrums mit der Humangenetik und Einholung einer schriftlichen Einwilligung nach ärztlicher Aufklärung. Die Betreuung der Schwangeren kann nur von Gynäkologen/Innen in enger Kooperation mit gynäkologischen und/oder internistischen Endokrinologen und mit ausgewiesenen pränatal-medizinischen Zentren durchgeführt werden.

Ein standardisiertes evidenzbasiertes Protokoll liegt für die pränatale Therapie in Deutschland nicht vor. Die Empfehlungen zur pränatalen Therapie beruhen auf empirischen Erfahrungen und Daten aus der Literatur. Eine sorgfältige Dokumentation der pränatalen Therapie sollte aber selbstverständlich sein. Zusätzlich müssen Protokolle zur Nachsorge der pränatal behandelten Kinder und Mütter entwickelt und umgesetzt werden.

Definition und Basisinformation

(siehe auch Leitlinien Nr. 027/022, 027/047 und 078/015)

Das klassische Adrenogenitale Syndrom mit 21-Hydroxylase-Defekt (CYP 21A2) ist mit über 90 % die häufigste Störung der Kortisolbiosynthese der Nebennierenrinde. Die Krankheit wird autosomal-rezessiv vererbt; das CYP21A2 - Gen ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 in der HLA-III-Region in unmittelbarer Nachbarschaft zu einem homologen Pseudogen lokalisiert. Je nach Schwere des Gendefekts und der vorhandenen Restaktivität der 21-Hydroxylase tritt das AGS in zwei Verlaufsformen, als klassisches AGS und als nicht-klassisches AGS, auf⁶.

Weibliche Neugeborene mit klassischem AGS fallen bereits bei Geburt durch ein intersexuelles Genitale (Störung der Genitaldifferenzierung bei regelrechtem weiblichem Karyotyp) auf. Die Vermännlichung des äußeren Genitales beginnt bereits intrauterin. Das innere Genitale ist immer weiblich, d.h. Uterus und Ovarien sind angelegt. Der Schweregrad der Virilisierung wird nach Prader in verschiedene Stadien eingeteilt und reicht von der einfachen Klitorishypertrophie (Prader I) bis zur kompletten Fusion der Labioskrotalfalten mit einer phallusartig vergrößerten Klitoris und Extension der Urethra auf die Glans Penis (Prader V). Bei Mädchen mit einem intersexuellen Genitale (ab Prader III) kommt eine Genitalkorrektur-Operation in Frage.

Weibliche Neugeborene mit einem nicht-klassischem AGS sind bei Geburt unauffällig und fallen gelegentlich präpubertär durch eine prämatüre Pubarche und/oder Akne auf. Während und nach Abschluss der Pubertät fallen die Mädchen durch eine Hyperandrogenämie, Zyklusstörungen und Infertilität auf.

Diagnostik

Vor einer Schwangerschaft

Betroffene Familien weisen zumeist einen Indexfall (vorheriges Kind mit AGS) auf. Selten kann auch eine Heterozygotie der Eltern ohne Indexfall bekannt sein. Bereits präkonzeptionell sollten eine eingehende humangenetische Beratung und eine molekulargenetische Diagnostik von Indexfall und Eltern erfolgen, ebenso eine interdisziplinäre Beratung über die Möglichkeit und das Vorgehen bei einer pränatalen Therapie. Die Eltern sollen in einem ausführlichen Gespräch darüber informiert werden, dass bei einem autosomal-rezessiven Erbgang, das Risiko an einem AGS zu erkranken sowohl für den Jungen als auch für das Mädchen bei 1:4 liegt. Daraus folgt, dass bei zunächst noch unbekanntem Geschlecht des Kindes, 7 von 8 Feten unnötig behandelt werden, d.h. 3 nicht zu behandelnde Mädchen und 4 nicht zu behandelnde Jungen, da auch ein erkrankter Junge keiner Behandlung bedarf. Die Familie muss über die Vorteile und über mögliche Nachteile (potenzielle Nebenwirkungen für Mutter und Kind; Erfahrungen bei Tieren und Menschen, Langzeitrissen) der pränatalen Therapie und auch der pränatalen Diagnostik aufgeklärt werden.

Die Eltern müssen auch darüber aufgeklärt werden, dass es für die Therapie kein standardisiertes Protokoll gibt. Es liegen auch keine Protokolle für die Langzeitnachsorge für die ehemals pränatal behandelten Kinder (und auch der behandelten Frauen) in Deutschland vor und man muss daher auf Protokolle und Daten aus anderen Ländern wie Schweden und USA zurückgreifen^{1,7}.

Alle molekulargenetischen Untersuchungen, aber auch die Gewinnung von fetaler DNA aus dem mütterlichen Blut sind diagnostische Maßnahmen und unterliegen den entsprechenden Vorschriften des Gendiagnostikgesetzes.

Mögliche Konstellationen, bei denen eine pränatale Therapie in Erwägung gezogen werden kann:

1. Familie mit betroffenem Kind (Indexfall) mit klassischem AGS (CYP21A2).
2. Nachgewiesene Heterozygotie für das klassische AGS bei den Eltern (ohne Indexfall)
3. Neue Partnerschaft eines Elternteils eines Kindes mit klassischem AGS bei nachgewiesenem Überträgerstatus bei dem/der neuen Partner/in für ein klassisches AGS.
4. Homozygotes oder compound-heterozygotes klassisches AGS eines Elternteils, während der andere Elternteil heterozygoter Genträger für ein klassisches AGS ist.

Wenn die künftigen Eltern jeweils unterschiedliche Mutationen haben und kein Indexfall in der Familie mit Compound-Heterozygotie für diese Mutationen vorliegt, kann die humangenetische Beratung erschwert sein.

Beispiel: Bei der Mutter liegt eine typische Mutation für das klassische AGS vor, während der Vater eine Mutation für das nicht-klassische AGS hat (z.B. Exon 7 Val281Leu). In diesem Fall kann ein Kind compound heterozygot für das AGS sein. Der Phänotyp folgt in der Regel dabei der Mutation, die eine höhere Restaktivität bedingt, also einem nicht-klassischem AGS. Dies bedeutet, dass für diese Familie die pränatale Therapie nicht indiziert ist.

Pränatale Diagnostik

Die pränatale Diagnostik des AGS erfolgt bisher invasiv im Rahmen einer Chorionzottenbiopsie (CVS) in der ca. 11. Schwangerschaftswoche. Dabei wird durch molekulargenetische Methoden oder durch Chromosomenanalyse nach Kurzzeitzellkultur das Geschlecht des Kindes festgestellt. Im Falle eines weiblichen Karyotyps wird durch molekulargenetische Methoden untersucht, ob das erwartete Kind homozygot/compound-heterozygot oder heterozygot ist oder nur das Wildtyp-Allel aufweist. Grundsätzlich kann die molekulargenetische Pränataldiagnostik auch im Rahmen einer Amniozentese erfolgen. Da aber eine Amniozentese später (ab der 14. SSW) durchgeführt wird, ist die Pränataldiagnostik durch CVS vorzuziehen, um die Dauer einer unnötigen Einnahme von Dexamethason möglichst kurz zu halten. Das Risiko einer Fehlgeburt liegt bei der Amniozentese bei ca. 0,5–1 % und bei der Chorionzottenbiopsie etwa bei 1 %.

Kürzlich haben zwei voneinander unabhängige Publikationen zeigen können, dass die Geschlechtsdiagnostik mittels SRY-Test⁸ und auch bereits eine korrekte Genotypisierung⁹ mittels zellfreier fetaler DNA (cffDNA) aus dem mütterlichen Blut bei Risikoschwangerschaften mit AGS möglich ist. In der Arbeit von Tardy-Guidollet et al. war der SRY-Test ab der 5. Woche der Gestation (4 Wochen + 5 Tage) positiv. Damit konnte eine pränatale Therapie mit Dexamethason in 68% der männlichen Feten vermieden werden⁸. In der Arbeit von New et al. war der früheste Zeitpunkt der Diagnostik die 6. Gestationswoche: Nach dem Ergebnis der Diagnostik, konnte die pränatale Therapie noch vor der 9. Woche begonnen werden⁹.

Die nichtinvasive Geschlechtsdiagnostik aus cffDNA ist in Deutschland noch keine Routinediagnostik, wird aber bereits im Rahmen des NIPT (non invasive prenatal testing) ab der 7. SSW post menstruationem angeboten, da dann der fetale DNA-Anteil an der gesamten freien DNA aus dem mütterlichen Blut hoch genug sein soll (ca. 10%). Das Ergebnis liegt in der Regel nach einer Woche vor^{10, 11}.

Bisheriges experimentelles Therapiekonzept

Es gibt derzeit in Deutschland kein standardisiertes und von den beteiligten Fachgesellschaften akzeptiertes Therapieprotokoll. Da die Genitaldifferenzierung früh ab der 7. Woche p.c. beginnt, wurde die Therapie unmittelbar nach Feststellung der Schwangerschaft zunächst ohne Kenntnis der Diagnose begonnen.

Mittel der Wahl ist das Glukokortikoid Dexamethason, das von der Plazenta nicht metabolisiert werden kann und daher ein materno-fetaler Gradient von 1:1 erreicht wird¹². Als Startdosis wird Dexamethason (Richtdosis: 20 µg/kg/Tag) aufgeteilt in drei Einzeldosen über 24 Stunden empfohlen^{13, 14}. Diese Dosis wurde empirisch ermittelt, kontrollierte Studien zur optimalen Dosis und Therapiedauer liegen nicht vor.

Es gibt auch Publikationen, die mit einer niedrigen Dexamethason-Dosis die gleiche Wirkung erzielen konnten¹⁵. Man sollte daher die niedrigste mütterliche Dexamethason-Dosis wählen, bei der die fetale Nebenniere noch supprimiert ist. Nur wenn der Fetus weiblich ist und ein klassisches AGS hat, wird die Therapie kontinuierlich fortgeführt. Ist der Fetus nicht Mutationsträger, heterozygot oder männlich, dann wurde bisher die Dexamethason-Dosis um 0.5 mg jeden 2.Tag reduziert.

Die Betreuung der Risiko-Schwangerschaft muss in enger Kooperation zwischen dem behandelnden Frauenarzt und einem pränatal-medizinischen und/oder endokrinologischem Zentrum erfolgen. Bislang wurde nach unserer Kenntnis folgendes Vorgehen in Deutschland praktiziert:

Während der Schwangerschaft

Im Serum (ca. 2 ml) der Mutter: bei Therapiebeginn und dann im Abstand von 4 Wochen bis zum Termin Bestimmung von Cortisol (zum Nachweis der Suppression der mütterlichen NNR) sowie Bestimmung von Östriol (zum Nachweis der Suppression der fetalen NNR)¹⁶. Im schwedischen PREDEX Protokoll wird DHEAS vor Beginn der Therapie (6.SSW p.m.) und dann alle 4 Wochen bis zur SSW 36 und Östriol in den SSW 16 - 36 gemessen⁷. Kontinuierliche Überwachung und Dokumentation der Risikoschwangerschaft (z.B. Blutdruck-, Gewichtskontrollen, Urinkontrollen)

Geburt und postpartal

Post partum schrittweise Reduktion der Dexamethason-Dosis um 0,5 mg jeden 2. Tag bei der Mutter. Es empfiehlt sich Kontakt mit dem pädiatrischen Endokrinologen aufzunehmen, um das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen zu besprechen. Es ist nicht notwendig, das Neugeborene sofort in eine Kinderklinik zu verlegen.

Beim Neugeborenen

Durchführung des Neugeborenen Screenings am 3. Lebenstag; zusätzlich venöse Blutabnahme für die Bestimmung von Serumelektrolyten, Astrup, 17-OHP, Androstendion, Testosteron und der Reninkonzentration. Einleitung der Therapie mit Hydrocortison (12-15 mg/m²; z.B. 2 - 1 - 1 mg/Tag) und mit Astonin H (Tabl. a 0,1 mg; z.B. ½ - ¼ - ½). Eine postnatale molekular-genetische Bestätigung der pränatalen Diagnose sollte angestrebt werden (evtl. schon durch Gewinnung von Nabelschnurblut).

Sicherheit für die Mutter

Zur pränatalen Therapie liegen zahlreiche Publikationen vor^{2, 4, 7, 17-22}. Die größte Erfahrung hat die Arbeitsgruppe von Maria New (New York)^{18, 20, 23-25}. Mütterliche Nebenwirkungen wie eine vermehrte Gewichtszunahme und/oder Striae und Ödeme wurden in Einzelfällen berichtet; sie waren aber nach Absetzen von Dexamethason reversibel. Insbesondere wurde weder ein arterieller Hochdruck noch ein Diabetes mellitus beobachtet^{20, 26}.

Die mittels Fragebogen in den USA befragten Mütter (n=22) hatten sich fast alle (n=20) positiv zur pränatalen Therapie geäußert und würden diese auch in einer nachfolgenden Schwangerschaft wieder machen²⁷. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Ergebnissen aus Schweden²⁸. Von den mittels Fragebogen befragten Frauen (n=23) wollten nur 70% bei einer erneuten SS die pränatale Therapie wiederholen.

Sicherheit für Fetus und Kind

Die pränatal behandelten Neugeborenen hatten bei Geburt alle normale Geburtsmaße. Fehlbildungen wie eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte wurden bisher nicht berichtet. Die postnatale Längenentwicklung verlief normal²⁶. Die bisherigen Langzeitdaten, die mittels Fragebögen an die Eltern erhoben wurden (174 pränatal behandelte Kinder im Vergleich zu 313 unbehandelten Kindern, Alter 1 Monat bis 12 Jahre), zeigten keinerlei Unterschiede in der kognitiven, sozialen oder psychomotorischen Entwicklung²⁹. In einer Folgestudie bei 140 Kindern im Alter von 5 bis 12 Jahren, wobei davon etwa 25 Kinder mit AGS pränatal behandelt wurden, zeigte sich, dass die pränatal behandelten AGS-Mädchen im Vergleich mit pränatal unbehandelten AGS-Mädchen in ihrem Verhalten weniger knabenhaft waren³⁰. Hirvikoski *et al.* fanden bei pränatal behandelten Kindern mit AGS mittels standardisierter psychologischer Tests Defizite im verbalen Gedächtnis³¹. Eine Metaanalyse der bisherigen Publikationen konnte keine signifikanten Unterschiede im Verhalten der pränatal behandelten Kinder finden³². Bei einer Nachuntersuchung ehemals pränatal behandelte weiblicher AGS-Patienten (n=8) wurde im Vergleich zu

einer Kontrollgruppe (n=15) ein Trend zu kognitiven Defiziten gefunden, wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war³³. Eine Gruppe aus Warschau hat ebenfalls eine kleine Zahl von pränatal behandelten Mädchen (9 mit AGS und 8 ohne AGS) psychologisch nachuntersucht und gefunden, dass die pränatal behandelten AGS-Mädchen in allen kognitiven Tests am besten abschnitten³⁴.

Dexamethason im Tierversuch

Im Tierversuch wurden bei der Therapie mit Dexamethason Fehlbildungen wie z.B. Lippen-Kiefer-Spaltbildungen, Lungenhypoplasie oder Anenzephalus beschrieben²². Auch eine Leberverfettung (Ratte, Schafe, Primaten) sowie eine veränderte glomeruläre Filtrationsrate wurden beobachtet³⁵. Berichte über Störungen der Gehirnentwicklung und verändertes Verhalten der behandelten Tiere liegen ebenfalls vor³⁶. Erwachsene Nagetiere hatten nach pränataler Glucocorticoidtherapie einen arteriellen Hochdruck und eine Hyperglykämie mit erhöhten Insulinkonzentrationen^{37, 38}. Bei den Nachkommen von Affen, die in der Schwangerschaft mit hohen Dosen Dexamethason (120 bzw. 200 µg/kg und Tag) therapiert wurden, fanden sich nach mildem Stress bereits erhöhte Cortisolspiegel, sowie im Alter von 12 Monaten ein erhöhter Blutdruck³⁹.

Dokumentation der pränatalen Therapie in Deutschland

Bereits 1990 wurde von der damaligen Arbeitsgemeinschaft/Sektion für Pädiatrische Endokrinologie (APE/SPE) beschlossen, dass die Fälle, die den Kinderendokrinologen bekannt sind, auch zentral (Kinder- und Jugendklinik der Universität Erlangen, Prof. Dr. HG Dörr) dokumentiert werden. Eine finanzielle Unterstützung des Projekts war dabei nicht vorgesehen. Ein Fragebogen wurde entwickelt und zunächst an alle Pädiatrischen Endokrinologen unter der Vorstellung verschickt, dass diese von der Familie (mit Indexfall) auch über künftige Schwangerschaften informiert werden. Der Fragebogen wurde in den letzten Jahren überarbeitet und zuletzt eine Version für die betroffene Mutter/Familie und eine Version für den Arzt entwickelt, wobei der Arztfragebogen vom zuständigen Gynäkologen ausgefüllt werden soll. Die Fragebögen können auch über die Homepage der DGKED im Internet unter www.paediatrische-endokrinologie.de und bei der AGS Selbsthilfegruppe www.ags-initiative.de abgerufen werden bzw. werden auch auf Anfrage zur Verfügung gestellt.

Das Ausfüllen der Fragebögen erfolgt auf freiwilliger Basis. Eine genaue Analyse der bisher dokumentierten Daten ist in Deutschland nicht möglich, da die Fragebögen entweder überhaupt nicht oder fast nie komplett ausgefüllt wurden.

Ausblick

Die pränatale AGS-Therapie ist nach wie vor eine experimentelle Therapie. Die bisherigen Erfahrungen zeigen, dass die pränatale Therapie wirksam ist. Die pränatal therapierten weiblichen AGS-Neugeborenen haben ein äußerlich unauffälliges Genitale bzw. ein Genitale mit milder Virilisierung (Prader 1). Schwerwiegende Komplikationen wurden bisher bei den Müttern nicht berichtet, Fehlbildungen traten bei den Neugeborenen nicht auf⁴⁰. Das ethische Dilemma bestand bisher darin, dass 7 von 8 Feten (4 männlich und 3 weiblich) unnötig mit Dexamethason behandelt wurden. Mit den neuen Ansätzen zur pränatalen Diagnostik über die Analyse der zellfreien DNA aus dem mütterlichen Blut wird es möglich sein, in Zukunft gezielt zunächst nur weibliche Feten oder sogar nur homozygote bzw. compound-heterozygote weibliche AGS-Feten zu behandeln.

Daten zu möglichen negativen emotionalen und kognitiven Folgen der ehemals behandelten Kinder mit AGS müssen ernst genommen werden. Diese Daten stammen allerdings aus Studien mit kleiner Fallzahl. Daher bedarf es hier dringend größerer Studien und eine Nachuntersuchung aller pränatal behandelten Kinder, um etwaige Nebenwirkungen im Sinne der fetalen Programmierung durch pränatales Dexamethason belegen oder ausschließen zu können. Für die pränatale Diagnostik und Therapie sollen standardisierte Protokolle entworfen und verwendet werden. Dies gilt auch für die Langzeitnachsorge der Frauen und Kinder, die pränatal mit Dexamethason behandelt wurden. Wenn die Langzeitnachsorge der Kinder nicht gewährleistet ist, dann soll auch keine pränatale Therapie durchgeführt werden.

Alle pränatalen AGS-Therapien sollen dokumentiert und zentral erfasst werden. Dabei sollen auch die Schwangerschaften erfasst werden, bei denen die Therapie nach Erhalt des Ergebnisses der pränatalen Diagnostik vorzeitig beendet wurde⁶. Die beteiligten Fachgesellschaften sollen sich auf ein Protokoll für die Therapie und Nachsorge einigen und dieses durch eine Ethikkommission beurteilen und bestätigen lassen.

Verfahren zur Konsensbildung

Siehe zur Leitlinie gehöriger separater Leitlinienreport.
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/174-013.html>

Autoren:

Herr Prof. Dr. HG. Dörr und Herr Prof. Dr. G. Binder (DGKED und DGKJ)
Frau PD Dr. N. Reisch (DGE)
Herr Prof. Dr. U. Gembruch (DGGG)
Frau PD Dr. P. Oppelt (AG Kinder- und Jugendgynäkologie e.V.)
Herr Prof. Dr. P. Wieacker (GfH)
Herr Prof. Dr. J. Kratzsch (DGKL)

Leitliniensekretariat der DGKED:

Dr. Anja Moß
AWMF-Leitlinienberaterin
Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
Interdisziplinäre Adipositasambulanz
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Ulm
Eythstraße 24
D- 89075 Ulm
Tel.: 0731 - 500 57401
E-mail: anja.moss@uniklinik-ulm.de

Erstellungsdatum: Juli 2015

Nächste Überprüfung geplant: Juli 2016 (max. 5 Jahre Gültigkeit)

26.01.2016: Gültigkeit der Leitlinie nach Überprüfung durch das
Leitliniensekretariat verlängert bis 01.07.2017

Literatur

1. New MI. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. The United States experience. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Mar 2001;30(1):1-13.
2. Forest MG, Betuel H, David M. Prenatal treatment in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: up-date 88 of the French multicentric study. *Endocr Res.* 1989;15(1-2):277-301.
3. Forest MG, Dörr HG, ESPE obo. Prenatal therapy in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase- deficiency: retrospective followup study of 253 treated pregnancies in 215 families. . *The Endocrinologist.* 2003;13:252-259.
4. New MI, Carlson A, Obeid J, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* Dec 2001;86(12):5651-5657.
5. Wudy SA, Homoki J, Teller WM. Successful prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr.* Aug 1994;153(8):556-559.
6. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. A Summary of the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:494173.
7. Lajic S, Nordenstrom A, Ritzen EM, Wedell A. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* Nov 2004;151 Suppl 3:U63-69.
8. Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa JM, et al. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002-2011). *J Clin Endocrinol Metab.* Apr 2014;99(4):1180-1188.
9. New MI, Tong YK, Yuen T, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* Jun 2014;99(6):E1022-1030.
10. Avent ND, Chitty LS. Non-invasive diagnosis of fetal sex; utilisation of free fetal DNA in maternal plasma and ultrasound. *Prenat Diagn.* Jul 2006;26(7):598-603.
11. Meaney C, Norbury G. Non-invasive prenatal diagnosis. *Methods Mol Biol.* 2011;688:155-172.
12. Beck JC, Johnson JW. Maternal administration of glucocorticoids. *Clin Obstet Gynecol.* Mar 1980;23(1):93-113.
13. Speiser PW. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Urol.* Aug 1999;162(2):534-536.
14. Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Hermus AR. Congenital adrenal hyperplasia--pharmacologic interventions from the prenatal phase to adulthood. *Pharmacol Ther.* Oct 2011;132(1):1-14.
15. Coleman MA, Honour JW. Reduced maternal dexamethasone dosage for the prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *BJOG.* Feb 2004;111(2):176-178.
16. Dörr HG, Sippell WG, Willig RP. [Prenatal diagnosis and therapy of adrenogenital syndrome with 21-hydroxylase deficiency]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* Oct 1992;52(10):586-588.
17. Forest MG, David M. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a 10 year experience. *Indian J Pediatr.* Jul-Aug 1992;59(4):515-522.
18. New MI. Vindication of prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia with low-dose dexamethasone. *Am J Bioeth.* Dec 2010;10(12):67-68.
19. Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* May 2007;3(5):405-413.
20. Nimkarn S, New MI. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: A paradigm for prenatal diagnosis and treatment. *Ann N Y Acad Sci.* Mar 2010;1192(1):5-11.

21. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Wedell A, Ritzen M, Lajic S. Prenatal dexamethasone treatment of children at risk for congenital adrenal hyperplasia: the Swedish experience and standpoint. *J Clin Endocrinol Metab.* Jun 2012;97(6):1881-1883.
22. Miller WL, Witchel SF. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: risks outweigh benefits. *Am J Obstet Gynecol.* May 2013;208(5):354-359.
23. Mercado AB, Wilson RC, Cheng KC, Wei JQ, New MI. Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* Jul 1995;80(7):2014-2020.
24. New MI. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: author differs with technical report. *Pediatrics.* Apr 2001;107(4):804.
25. New MI, Abraham M, Yuen T, Lekarev O. An update on prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Semin Reprod Med.* Oct 2012;30(5):396-399.
26. Lajic S, Nordenstrom A, Hirvikoski T. Long-term outcome of prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev.* 2008;13:82-98.
27. Trautman PD, Meyer-Bahlburg HF, Postelnek J, New MI. Mothers' reactions to prenatal diagnostic procedures and dexamethasone treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* Sep 1996;17(3):175-181.
28. Lajic S, Wedell A, Bui TH, Ritzen EM, Holst M. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov 1998;83(11):3872-3880.
29. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS, New MI. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab.* Feb 2004;89(2):610-614.
30. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS, New MI. Prenatal androgenization affects gender-related behavior but not gender identity in 5-12-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav.* Apr 2004;33(2):97-104.
31. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Lindholm T, et al. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab.* Feb 2007;92(2):542-548.
32. Merce Fernandez-Balsells M, Muthusamy K, Smushkin G, et al. Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf).* Oct 2010;73(4):436-444.
33. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Haggerty R, Silverman M, New MI. Cognitive outcome of offspring from dexamethasone-treated pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* Jul 2012;167(1):103-110.
34. Maryniak A, Ginalska-Malinowska M, Bielawska A, Ondruch A. Cognitive and social function in girls with congenital adrenal hyperplasia - Influence of prenatally administered dexamethasone. *Child Neuropsychol.* Jan 2014;20(1):60-70.
35. Khulan B, Drake AJ. Glucocorticoids as mediators of developmental programming effects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Oct 2012;26(5):689-700.
36. Extract from the Norwegian National Report on Physical Activity and Health. *Scand J Med Sci Sports.* Aug 2001;11(4):255-257.
37. Seckl JR. Glucocorticoid programming of the fetus; adult phenotypes and molecular mechanisms. *Mol Cell Endocrinol.* Dec 20 2001;185(1-2):61-71.
38. Seckl JR, Miller WL. How safe is long-term prenatal glucocorticoid treatment? *JAMA.* Apr 2 1997;277(13):1077-1079.
39. de Vries A, Holmes MC, Heijnen A, et al. Prenatal dexamethasone exposure induces changes in nonhuman primate offspring cardiometabolic and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *J Clin Invest.* Apr 2007;117(4):1058-1067.
40. Vos AA, Bruinse HW. Congenital adrenal hyperplasia: do the benefits of prenatal treatment defeat the risks? *Obstet Gynecol Surv.* Mar 2010;65(3):196-205.

26.01.2016: Gültigkeit der Leitlinie nach Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 01.07.2017

Erstellungsdatum: 07/2015

Überarbeitung von:

Nächste Überprüfung geplant: 07/2016

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online