

«Altbewährtes» und neue Perspektiven

Adrenogenitales Syndrom bei 21-Hydroxylase-Mangel

Dr. med. Tanja Haamberg^a, Dr. med. Amineh Troendle^b, Dr. med. Franziska Phan-Hug^{c,e}, Brigitte Wyniger^d, Prof. Dr. med. Christa E. Flück^{a,e} und Arbeitsgruppe DSD der SGPED^e

^a Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Kinderkliniken Inselspital Bern, ^b Endokrinologie und Diabetologie FMH, Lindenhofspital Bern

^c Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne, ^d AGS-Initiative Schweiz (www.ags-initiative.ch)

^e Arbeitsgruppe Varianten der Geschlechtsentwicklung (DSD – disorder of sexual development) der Schweizerischen Gesellschaft Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (www.sgped-ssedp.ch)



Obwohl die Pathogenese, die Genetik und die Therapie des Adrenogenitalen Syndroms (AGS) bei 21-Hydroxylase-Mangel schon lange bekannt sind und ein erfolgreiches Neugeborenen-Screening-Programm seit 1992 etabliert ist, gibt es immer noch offene Fragen. Unter anderem sind neue Medikamente, «quality of life», Neues aus der Pränatalmedizin und Fertilität Themen aktueller Diskussionen. Ebenso ein wichtiges Thema ist der «informierte Patient», welcher im Besitz seiner Krankheitsdaten ist und diese auch versteht.

Auf Anfrage der ags-initiative.ch, der Patientenvereinigung der AGS-Betroffenen der Schweiz, haben wir als Beitrag für den informierten Patienten in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe DSD («disorders of sexual development») der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie eine Gesundheitscheckliste erstellt, in welcher alle wichtigen Gesundheitsdaten eines AGS-Betroffenen zusammengefasst werden können. Diese Checkliste wird dem Patienten (respektive seinen Eltern) zur Selbstverwaltung ausgehändigt und bei Arztvisiten idealerweise fortlaufend ergänzt. Im folgenden Artikel möchten wir auf diese Checkliste aufmerksam machen und neue Aspekte zum Thema AGS beleuchten.

Hintergrund [1]

Das klassische AGS ist eine autosomal rezessive Erkrankung, der eine angeborene Störung der Kortisolbiosynthese zugrunde liegt. Es betrifft in der Schweiz ca. 1:9000 Neugeborene (Daten gemäss www.neoscreening.ch) und wird typischerweise durch eine Mutation im CYP21A2-Gen verursacht, welches für das Enzym 21-Hydroxylase kodiert. Dieses katalysiert die Bildung von 11-Deoxycortisol aus 17-Hydroxyprogesteron (17OHP) sowie die Bildung von Deoxycorticosteron aus Progesteron. Beim klassischen AGS bei 21-Hydroxylase-Mangel ist die Enzymaktivität auf <5% seiner Funktion reduziert (Abb. 1). Aufgrund des Mangels an Gluko- sowie Mineralokortikoiden kommt es zu einer negativen Feedback-Stimulation. Kortisolmangel verursacht einen Anstieg von CRH («corticotropin-releasing hormone») im Hypothalamus und von ACTH

(«adrenocorticotrophic hormone») in der Hypophyse (Abb. 2). ACTH stimuliert die Nebennierenrinde, welche jedoch aufgrund des Defektes anstelle von Kortisol nur vermehrt Nebennierenandrogene produzieren kann (Abb. 1 und 2).

Bei betroffenen Mädchen führt dies zur Virilisierung des äusseren Genitales in utero oder auch postnatal. Betroffene Jungen zeigen klinisch keine genitalen Auffälligkeiten bei Geburt. Nicht behandelte Kinder oder Kinder mit nicht ausreichender Therapie zeigen im Verlauf aufgrund der Erhöhung der Androgene ein deutlich akzeleriertes Knochenalter und Wachstum sowie eine verfrühte Pseudo-Pubertät, was zu Kleinwuchs im Erwachsenenalter führen kann. Aldosteronmangel führt zur Stimulation des regulatorischen Renin-Angiotensin-Systems (Abb. 2). Beim saltzverlierenden AGS kommt es durch den Mangel an Aldosteron zur vermehrten Ausscheidung von Natrium und Wasser bei gleichzeitig vermehrter Kaliumrückresorption, was bereits in der ersten Lebenswoche zu lebensgefährlichen Elektrolytstörungen mit Hyponatriämie und Hyperkaliämie sowie metabolischer Azidose führen kann. Im späteren Verlauf kann es zudem zu einer Gedeihstörung kommen. Die Kinder können im Extremfall akut, im hypovolämen Schock versterben. In der Schweiz (und den meisten europäischen Ländern) wird durch Messung des 17OHP mittels Immunoassay die Erkrankung im Neugeborenen-Screening am vierten Lebenstag («Guthrie-Test») erfasst und kann



Tanja Haamberg

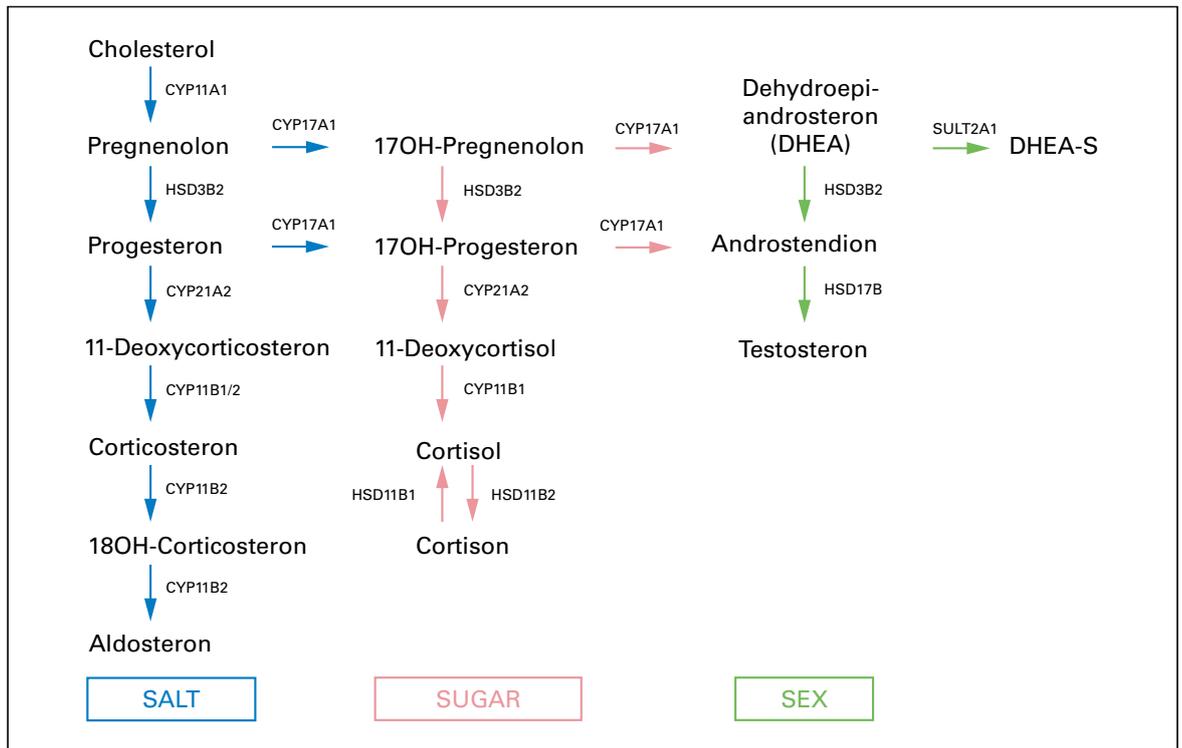


Abbildung 1: Adrenale Steroidhormonbiosynthese. CYP = Cytochrome-P450-Enzym; HSD3B2 = 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2; HSD11B2 = 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2; HSD17B = 17β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase; SULT2A1 = Sulfotransferase 2A1.

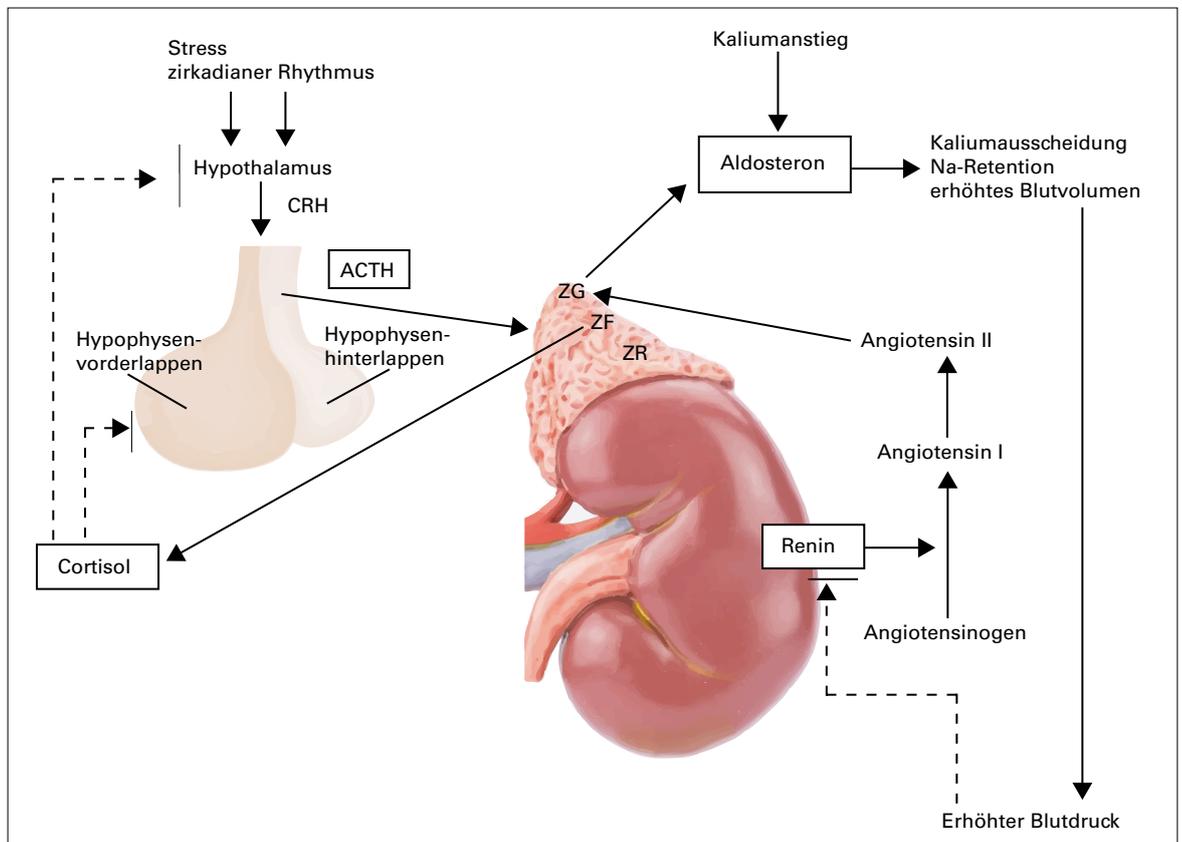


Abbildung 2: Regelkreis Hypothalamus-Hypophyse-Nebenniere und Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. CRH = «corticotropin-releasing hormone», ACTH = «adrenocorticotrop hormone», ZG = Zona glomerulosa, ZF = Zona fasciculata, ZR = Zona reticularis.

anschliessend rasch behandelt werden. Sobald ein pathologischer Guthrie-Test bekannt ist, wird der zuständige pädiatrische Endokrinologe informiert und das betroffene Baby mit seinen Eltern umgehend ins spezialisierte Zentrumsspital einbestellt. Es wird eine Bestätigungsdiagnostik durchgeführt und bei positiven Resultaten umgehend eine Hormonersatztherapie installiert. Diese besteht in der Substitution von Gluko- sowie Mineralokortikoiden mittels Hydrocortone® und Florinef®, welche folgend lebenslang fortgeführt werden muss.

Neben dem klassischen AGS gibt es auch eine mildere, nicht-klassische Form, auch als «late onset» AGS bezeichnet, die verschiedene Ausprägungen des Androgenexzesses zeigen oder auch klinisch asymptomatisch bleiben kann. Da es zu einer weniger stark ausgeprägten Störung der Kortisol synthese kommt, tritt bei diesen Patienten eine Addison-Krise nur sehr selten auf. Die nicht-klassischen Formen / «late onset»-AGS sind deutlich häufiger und betreffen ca. 0,1–0,2% der kaukasischen Bevölkerung und bis zu 3,7% zum Beispiel bei den Ashkenazi-Juden [2]. Es sind über 100 CYP21A2-Mutationen bekannt, welche zu unterschiedlicher Ausprägung eines AGS führen können in Korrelation zur verbleibenden Enzymaktivität. Es besteht entsprechend eine gute Genotyp-Phänotyp-Korrelation, weswegen eine genetische Untersuchung sicher durchgeführt werden sollte. Meist wird eine «hot spot»-Suche nach den häufigsten Mutationen zuerst gemacht, wobei ethnische und lokal-regionale Unterschiede der verschiedenen Mutationen berücksichtigt werden müssen [3].

Pränatalmedizin [1]

Die *pränatale Behandlung* des AGS mit Dexamethason bei der werdenden Mutter galt 2010 bei der Verfassung der aktuellen Behandlungsrichtlinien des AGS als experimentell [1] und führt auch heute noch zu sehr kontroversen Diskussionen [4]. Dies obwohl bekannt ist, dass die Gabe von Dexamethason via Mutter die fetalen Androgene unterdrücken kann, indem die Steroidhormonbiosynthese der fetalen Nebennierenrinde unterdrückt wird [4–6]. Ziel dieser Behandlung ist die Reduktion/Verhinderung der Virilisierung des äusseren Genitales bei betroffenen Mädchen. Dadurch soll die Notwendigkeit einer feminisierenden Operation erspart sowie emotionaler Stress bei Eltern vermieden werden, wenn das neugeborene Kind ein nicht eindeutig zuzuordnendes Geschlecht hat. Die pränatale Kortikoidtherapie kann aber nicht die notwendige, lebenslange Hormonsubstitution mit Gluko- und Mineralokortikoiden verhindern, ebenso wenig wie

das gefürchtete Salzverlustsyndrom nach Geburt. Als Glukokortikoid für die Pränataltherapie kann nur Dexamethason verwendet werden, da dieses synthetische Steroid nicht von der plazentaren 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (11 β -HSD 2) inaktiviert wird und zum Feten gelangt. Zur intrauterinen Virilisierung kommt es ca. ab der 6. Schwangerschaftswoche (SSW). Das heisst die Behandlung, soll sie effizient sein, muss begonnen werden, sobald die Schwangerschaft bekannt ist. Ab der 9. SSW wird in der fetalen Nebenniere normalerweise vorübergehend das Enzym 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 exprimiert, welches die Nebenniere dann Kortisol statt Androgene produzieren lässt, zum Schutz des weiblichen äusseren Genitales vor Virilisierung [7]. Der AGS-Fetus ist nicht in der Lage, Kortisol zu produzieren, und die Androgenproduktion führt entsprechend zur Virilisierung. Die Dexamethasonbehandlung zu diesem Zeitpunkt ersetzt entsprechend die fehlende fetale Kortisolproduktion und reduziert die Virilisierung um bis zu 80% gemäss Literatur [8, 9]. Die Therapie ist trotzdem Gegenstand kontroverser Diskussionen und sollte gemäss aktuellen Empfehlungen [1] wegen unklarer Nebenwirkungen nur im Rahmen von kontrollierten Studien angeboten werden [1, 10, 11]. Nebenwirkungen der Therapie bei der Mutter sind vor allem vermehrte Ödeme, Striae, Gewichtszunahme, Hypertonie und Gestationsdiabetes. Wenn man die Wirkung von Dexamethason auf den Fetus ansieht, wird hier vor allem ein niedriges Geburtsgewicht beschrieben [11], ähnlich wie bei Kindern von Raucherinnen [13]. Zudem konnte in Studien an Rhesusaffen gezeigt werden, dass die Gehirnentwicklung durch Steroide negativ beeinflusst wird [14]. Klinische Studien an Kindern, die mit Dexamethason pränatal behandelt wurden, zeigten normale IQ-Werte und ein normales Lernvermögen. Ebenso zeigten diese ein normales Langzeitgedächtnis sowie eine normale motorische Entwicklung [14]. Hingegen fiel ein eingeschränktes verbales Arbeitsgedächtnis sowie eine erhöhte soziale Ängstlichkeit auf [14, 15]. Weitere Langzeitstudien zur Klärung der Langzeitauswirkungen sind aber notwendig.

Da das AGS eine autosomal rezessive Erkrankung ist, liegt die Wahrscheinlichkeit für ein betroffenes Elternpaar mit bereits einem betroffenen Kind bei 1:4, ein weiteres krankes Kind zu zeugen. Da die pränatale Behandlung der Reduktion der Virilisierung eines weiblichen AGS-Feten dient, ist die Therapie nur für 1:8 Kinder von Vorteil beziehungsweise sinnvoll. Zur Verhinderung der Behandlung von Nicht-Betroffenen wird deshalb in jüngerer Zeit an mehreren Zentren «fetal sexing», also die Geschlechtsbestimmung des Feten aus Mutterblut ab der 6. SSW angeboten [16, 17]. Handelt

es sich um einen Jungen, wird die Dexamethason-Therapie kurzfristig abgebrochen oder gar nicht erst begonnen. Die genetische Testung des CYP21A2-Gens erfolgt dann bei Mädchen ca. ab der 10. SSW durch eine Chorionzottenbiopsie. Bei positivem Gentest wird die Dexamethasontherapie nach etabliertem Schema bis zur Geburt fortgesetzt, sonst prompt ausgeschlichen [4, 18]. Literatur über die Abortrate nach *Pränataldiagnose* AGS ist uns nicht bekannt. Wir vermuten (hoffen), dass sie tief ist, da AGS bei adäquater Therapie die körperliche und geistige Entwicklung nicht beeinträchtigt.

In naher Zukunft dürfte die genetische Testung des Feten auf eine CYP21A2-Mutation auch direkt aus dem mütterlichen Blut möglich werden [19]. Ausserdem wird es nach der Volksabstimmung vom 05.06.2016 in Zukunft in der CH auch möglich sein, unter der Indikation «rare disease» eine *Präimplantationsdiagnostik* für AGS bei In-vitro-Fertilisationen (IVF) durchführen zu lassen. Dabei kann dann auf die Implantation eines Embryos mit AGS aktiv verzichtet werden.

Zusammenfassend gilt, dass die pränatale Therapie des AGS mit Dexamethason kontrovers ist und möglichst nur unter streng kontrollierten Bedingungen im Rahmen von Studien angeboten werden sollte [1, 4]. Grundsätzlich kann die Therapie eines AGS-Kindes problemlos auch nach der Geburt initialisiert werden; wohl wissend, dass neugeborene Mädchen damit oft ein virilisiertes Genitale haben, welches später eventuell auf Wunsch chirurgisch korrigiert wird. Ob Präimplantationsdiagnostik eine Alternative darstellt, bleibt eine ethische Frage, welche die werdenden Eltern zusammen mit dem behandelnden Arzt erörtern müssen.

Therapien/Medikamente: Bekanntes und Neues

Bei Kindern und Jugendlichen besteht die Therapie des klassischen AGS aus Hydrocortone® (HC) in einer Dosis von 10–15 mg/m² Körperoberfläche in 3 Dosen sowie aus Florinef® mit ca. 0,05–0,2 mg/d in 1–2 Dosen pro Tag. Ebenso ist eine NaCl-Substitution bei Neugebore-

nen und Säuglingen bei salzverlierendem AGS indiziert. Hydrocortone® ist Therapie der Wahl, da es im Vergleich zu Dexamethason und auch Prednisolon deutliche Vorteile betreffend Längenwachstum hat [20, 21]. Es sollte mit der kleinstmöglichen Steroiddosis behandelt werden. Die Gabe von Suspensionen wird nicht empfohlen, da die Lösung des Wirkstoffes in Flüssigkeiten nicht gleichmässig ist [22]. Entscheidend ist eine regelmässige Kontrolle der Therapie, sowohl klinisch als auch laborchemisch, um einen Cushing (bei Überdosierung) ebenso zu vermeiden wie einen Androgenexzess (bei Unterdosierung). Eine gut eingestellte Therapie kann Addison-Krisen, einen Cushing und Virilisierung vermeiden und erlaubt ein normales Wachstum und Entwicklung (Tab. 1).

Mit dem Abschluss des Längenwachstums kann die Therapie (muss aber nicht!) auf langwirkende Steroide wie Prednisolon umgestellt werden; dies in einer Dosierung von 4–6 mg/d in 2 Dosen. Die Substitution mit Mineralokortikoiden sollte im Erwachsenenalter reevaluiert werden, da sie öfter nicht mehr notwendig ist [1]. Renale Mineralokortikoidrezeptoren sind in der Neugeborenenperiode reduziert, weshalb Neugeborene im Vergleich zu Erwachsenen einen deutlich höheren Bedarf an Mineralokortikoiden haben [24]. Die Evaluation sollte mittels Blutdruck- und Renin-Messungen im Blut stattfinden [1]. Bei vorangehender Neigung zu Salzverlustkrisen ist das Absetzen der Therapie mit Mineralokortikoiden nicht empfohlen.

In Stresssituationen wie Krankheit, Unfall oder Operation sollte die Steroiddosis entsprechend dem erhöhten Bedarf in diesen Situationen angepasst werden. Bei leichter Krankheit und Fieber sollte HC verdoppelt, bei hohem Fieber >39 °C und reduziertem Allgemeinzustand sollte die Dosis verdreifacht werden. Bei Unfall, Operationen oder schweren Infektionen, sollte HC intravenös verabreicht werden. Bei Kindern <10 kg sollten 25 mg SoluCortef®, bei 10–25 kg 50 mg und bei einem Gewicht >20 kg 100 mg SoluCortef® verabreicht werden. Die Patienten sind angehalten, einen entsprechenden Notfallausweis mit diesen Informationen bei sich zu tragen. Es gibt zudem eine Notfallampulle, die 100 mg

Tabelle 1: Folgen der chronischen Über- und Unterdosierung von Glukokortikoiden (adaptiert aus [25]).

Unterdosierung		Überdosierung
Hypotonie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie	Kardiovaskulär	Hypertonie, Volumenretention, Ödeme, Hypernatriämie, Hypokaliämie
Hypoglykämie (Gluconeogenese↓)	Leber	Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie (Gluconeogenese↑, Lipolyse↑)
Vorzeitiger Epiphysenschluss durch Androgenüberschuss, erhöhte Knochenmasse	Knochen	Osteopenie, Osteoporose (Hemmung Osteoblastenfunktion, Vitamin-D-Antagonismus)
Gewichtsverlust	Fettgewebe	Fettumverteilung (Cushing), Hyperlipidämie (Lipolyse↑)
Muskelschwäche, Myalgie	Muskel	Muskelatrophie, Myopathie

SoluCortef® enthält, das sofort für die intramuskuläre oder intravenöse Applikation bei einer Addison-Krise aufgezogen werden kann. Bei Auslandsaufenthalten oder zum Beispiel Wanderungen in abgelegene Regionen soll der AGS-Patient diese Notfallmedikamente mitführen.

Neu sind modifizierte HC-Präparate in Entwicklung, bei welchen HC zeitlich verzögert aus dem Darm resorbiert wird. Es erfolgt eine kontinuierliche Wirkstoffabgabe über den Tag und die Nacht («long acting, modified-released»; Chronocort®). In Phase-II-Studien [23, 24] konnte gezeigt werden, dass eine 2× tägliche Applikation der physiologischen Kortisolsekretion sehr nah kommt und eine sehr gute Kontrolle der Androgene erreicht werden kann. Aktuell wird die Substanz in Phase-III-Studien getestet. Bei Kindern ist die Substanz bislang noch nicht untersucht. Es wäre aber eine sehr gute Option, ist doch eine optimale Einstellung v.a. im Kindesalter wichtig für eine normale körperliche Entwicklung.

Fertilität [27]

Bei Frauen

Daten zum Thema Fertilität und Schwangerschaft sind in verschiedenen Studien nicht ganz einheitlich. In einigen Studien wird eine eingeschränkte Fertilität bei Patientinnen mit klassischem AGS im Vergleich zur Normalpopulation beschrieben [28]. Gründe für die reduzierte Fertilität bei Patientinnen mit klassischem AGS sind zum einen anatomische Ursachen (Status nach genitaler Korrekturoperation), anovulatorische Zyklen bei Androgenexzess oder fehlende Implantation bei erhöhten Progesteronspiegeln, welche bei nicht ausreichender Therapie auftreten. Eine Überdosierung des HC führt via Unterdrückung der hypothalamohypophysären Achse ebenfalls zu eingeschränkter Fertilität [25]. Ausserdem ist bei Patientinnen mit klassischem AGS auch häufiger ein verminderter Kinderwunsch vorhanden [28]. Hier werden psychologische Faktoren beschrieben, wobei eine Studie zeigen konnte, dass Patientinnen mit klassischem AGS sowie mit nicht-klassischem AGS häufiger homosexuell orientiert waren als die entsprechende Kontrollgruppe [27]. Es gibt Hinweise, dass dies mit dem Grad der pränatalen Androgenisierung korreliert [27]. AGS-Patientinnen mit Kinderwunsch können diesen zumeist auch erfüllen [28]. Bei Patientinnen mit nicht-klassischem AGS scheint die Fertilität nur leicht reduziert zu sein, wobei ohne Therapie eine erhöhte Abortrate beschrieben wird [28, 29]. Ovarielle adenale Resttumore sind im Gegensatz zum «testicular adrenal rest tumor» (TART) beim Mann sehr selten [32].

Bei Männern

Die Fertilität bei AGS-Männern scheint um ca. 30% reduziert zu sein [31]. Es sind in Studien allerdings meist nur kleine Patientengruppen untersucht worden. Hauptgrund hierfür scheinen TART zu sein, wobei diese Patienten zudem eine reduzierte Spermatogenese und Leydigzellfunktion aufweisen [32]. Die Inzidenz des TART bei erwachsenen männlichen Patienten mit 21-Hydroxylase-Mangel wird mit bis zu 94% angegeben [33], wird aber auch bereits bei präpubertären Knaben beschrieben [34]. Die Ursache des TART liegt in versprengtem Nebennierengewebe, das beim Descensus testis mit dem Hodengewebe mitgewandert ist und ACTH-abhängig ist. Weder Inzidenz noch Morphologie korrelieren mit Hormonprofilen [35]. Wenn man die bestehende HC-Therapie passager durch Dexamethason ersetzt, scheint dies die Tumorgrosse reduzieren zu können und die Fertilität zu verbessern [38]. Da hier aber hohe Dosen notwendig sind und diese entsprechende Nebenwirkungen zur Folge haben, ist diese Therapie nur als Kurzzeittherapie zur Verbesserung der Fertilität in Betracht zu ziehen. Wichtig ist zudem eine gut eingestellte Langzeittherapie. Weitere Gründe für reduzierte Fertilität sind nämlich zum einen der sekundäre Hypogonadismus, der durch zu hohe HC-Dosen verursacht werden kann, zum anderen der durch Androgenexzess ausgelöste negative Feedback auf Hypothalamus/Hypophyse durch Umwandlung der Androgene in Östrogen (Androstendion in Östron und Testosteron in Östradiol). In dieser Situation ist zur Beurteilung der Sertolizellfunktion die Messung des Inhibin B ein besserer Marker als das luteinisierende Hormon (LH) und follikelstimulierende Hormon (FSH) [35].

«Mental health» und «quality of life» [1]

«Mental health» ist ein integraler Bestandteil der Gesundheit und bezieht sozioökonomische, biologische und Umweltfaktoren mit ein (WHO). Patientinnen mit klassischem AGS (46,XX) zählen streng genommen zur Gruppe der Patienten mit Varianten der Geschlechtsentwicklung (DSD – «disorder of sexual development»). Guidelines [37], welche speziell für diese Patientengruppe gelten, empfehlen die Betreuung durch ein interdisziplinäres Team, wobei immer auch ein speziell geschulter Psychologe Mitglied des Teams sein sollte. Hier kommen beispielsweise Themen wie Coping-Strategien für Eltern oder Geschlechterzugehörigkeit beim Kind bei Geburt, im Fall einer ausgeprägten Virilisierung bei Mädchen, zum Tragen. Ebenso werden allfällige operative Korrekturen vorbesprochen und begleitet. Es erfolgt im Verlauf eine Beratung zu Fragen

betreffend der Sexualität und Lebensqualität sowie Unterstützung bei Problemen im Alltag, wie zum Beispiel Stigmatisierung. Zudem gibt es die AGS-Eltern- und Patienteninitiative Schweiz, bei der betroffene Familien Kontakt zu anderen Familien aufbauen und sich abseits von Sprechstunden über das AGS ausführlich informieren können (www.ags-initiative.ch).

Um «*quality of life*» (QoL) zu messen gibt es verschiedene Instrumente/Fragebögen, wie die Beurteilung von physischer, psychologischer und sozialer Funktion sowie Graduierung von Zufriedenheit. Diese wurden aber nicht speziell für die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit DSD im Allgemeinen und AGS im Speziellen entwickelt. Das heisst, es werden allgemeingültige Fragebögen, welche auch für andere Fragestellungen verwendet werden, als Messinstrument eingesetzt. Der Blick in die Literatur zeigt verschiedene Resultate, welche nicht immer kongruent sind. Grundsätzlich scheint die Lebensqualität bei Patienten mit AGS nicht eingeschränkt zu sein [40]. Gründe für eine reduzierte Lebensqualität beschreiben vor allem Patientinnen bei Sexualität-bezogenen Items [39], ebenso bei Fragen zum Körperschema [42]. Eine Studie, die Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene (3–31 Jahre) untersucht hat, zeigte eine unauffällige psychologische Anpassung in altersadaptierten Fragebögen [40]. Ziel sollte sein, spezielle Fragebögen für Patienten mit AGS respektive DSD zu entwickeln, um auf spezielle, krankheitsbezogene Aspekte (z.B. spezifische Fragen der Sexualität) besser eingehen zu können. Bis dies möglich ist, stehen die bereits bestehenden Assessments aus anderen klinischen Bereichen als Tools zur Verfügung. Ein weiteres wichtiges Thema im Zusammenhang mit QoL ist auch der Outcome nach chirurgischen Genital-Korrekturen. Es gibt keine Studien, die belegen, dass Psychotherapie respektive

psychologische Begleitung die negativen psychosozialen Folgen einer zu frühen, geschlechtsinkongruenten Operation verbessern können. Im Ethikentscheid der Nationalen Ethikkommission zum «Umgang mit Varianten der Geschlechtsentwicklung», Stellungnahme 20/2012, wurde festgelegt: «Alle nicht bagatellhaften, geschlechtsbestimmenden Behandlungsentscheide, die irreversible Folgen haben, aber aufschiebbar sind, sollten daher aus ethischen und rechtlichen Gründen erst dann getroffen werden, wenn die zu behandelnde Person selbst darüber entscheiden kann.» Dies gilt es nach Möglichkeit zu befolgen.

Gesundheitscheckliste

Patienten mit AGS bedürfen einer umfassenden Betreuung, welche in erster Linie im Kindes- und Jugendalter der pädiatrische, später der Erwachsenen-Endokrinologe oder ein Gynäkologe übernimmt. Es werden regelmässige klinische und laborchemische Kontrollen alle 3–12 Monate empfohlen, damit die medikamentöse Therapie überprüft und angepasst werden kann.

Ziel der Behandlung ist, Addison-Krisen oder Überdosierung zu verhindern und eine optimale Einstellung einer lebenslangen Therapie zu gewährleisten, um eine möglichst normale Lebenserwartung, gute Lebensqualität und Wohlbefinden des Patienten zu erreichen. Zudem wird es zunehmend wichtig, dass nicht nur der behandelnde Arzt im Besitz aller medizinischen Unterlagen ist; heute ist es vor allem auch der Patient, der informiert und aufgeklärt ist und seine medizinischen Unterlagen verwalten möchte. Zu diesem Zweck haben wir mit anderen Mitgliedern der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie eine Checkliste entwickelt, auf der alle rele-

Tabelle 2: Empfehlungen für Kontroll- und Screening-Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen mit 21-Hydroxylase-Mangel AGS.

Kontrolle von	Zeitpunkt
Grösse, Wachstumsgeschwindigkeit, Gewicht, BMI, körperlicher Status, Blutdruck	Bei jeder Konsultation
Knochenalter	1×/Jahr (ab 2 Jahren)
Laborkontrolle von 17OH-Progesteron, Androstendion und Testosteron im Serum; ev. ACTH, DHEA/S	Alle 6 Monate
Laborkontrolle Renin, Na, K im Serum	1×/Jahr
Genetische Beratung	Bei Diagnose / vor Transition
Gynäkologische Untersuchung (ev. in Narkose)	Bei Bedarf (1× bei adolescenten Mädchen)
Sonographie Hoden («adrenal rest tumor»?)	Im Kindergartenalter, vor Transition, bei schlechter Einstellung
Adäquate Vitamin-D und Calcium-Zufuhr? Sport?	Bei jeder Konsultation erfragen
Knochendensitometrie	Bei Transition

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Christa E. Flück
Abt. Pädiatrische
Endokrinologie,
Diabetologie, Metabolik
Medizinische Universitäts-
kinderklinik Bern
Inselspital
Freiburgstrasse 15 / C845
CH-3010 Bern
christa.flueck[at]insel.ch

Tabelle 3: Empfehlung für Follow-up-Untersuchungen bei Erwachsenen mit 21-Hydroxylase-Mangel AGS.

Untersuchung von	Zeitpunkt
Grösse, Gewicht, BMI, körperlicher Status, Blutdruck	Bei jeder Konsultation (1–2×/Jahr)
Laborkontrolle von 17OH-Progesteron, Androstendion, Testosteron im Serum; ev. ACTH, DHEA/S	Alle 6–12 Monate
Laborkontrolle von Renin, Na, K im Blut	Bei Bedarf
Beratung bzgl. Familienplanung/Genetik	Bei Bedarf
Gynäkologische Vorsorge	Alle 2–3 Jahre
Sonographie Hoden («adrenal rest tumor»?)	Bei Bedarf und bei schlechter Einstellung
Adäquate Vitamin-D und Calcium-Zufuhr? Sport?	Bei jeder Konsultation erfragen
Knochendensitometrie	Vor Transition, danach je nach Primärbefund
Screening bezüglich metabolischem Syndrom: – Nüchternblutglukose, HbA _{1c} , (Insulin) – Lipidstatus – Leberwerte (ASAT/ALAT)	1×/Jahr

vanten Daten dokumentiert werden können sowie alle empfohlenen (Kontroll-)Untersuchungen aufgelistet sind. Diese Checkliste verbleibt beim Patienten und

bietet ihm die Möglichkeit, zu jeder Zeit Zugang zu allen relevanten Daten zu haben. Ebenso ist er informiert, wann welche Kontrollen vorgesehen sind respektive Zusatzuntersuchungen geplant werden sollen (Tab. 2 und 3).

Das Wichtigste für die Praxis:

- Jeder Patient mit Adrenogenitalem Syndrom (AGS) muss einen Notfallausweis bei sich tragen und über seine Krankheit und Medikation informiert sein.
- Dexamethason als pränatale Therapie zur Reduktion der intrauterinen Virilisierung von weiblichen Feten funktioniert, bleibt aber kontrovers aufgrund unklarer Langzeitnebenwirkungen.
- Es werden aktuell neue Hydrocortison-Verzögerungspräparate getestet (Phase-III-Studien), welche bei zweimaliger Gabe der natürlichen Kortisolsekretion sehr nahe kommen und die Androgenproduktion wirksam unterdrücken können. Diese sind aber bei Kindern noch nicht untersucht.
- Bei Patienten mit AGS kann die Fertilität eingeschränkt sein. Bei Männern ist vor allem der TART hierfür verantwortlich. Die Fertilität bei Frauen mit AGS ist grundsätzlich nicht beeinträchtigt; Frauen mit AGS haben aber öfter einen verminderten Kinderwunsch. Wichtig ist in jedem Fall eine gut eingestellte Therapie.
- Themen wie «quality of life» und «mental health» haben an Wichtigkeit gewonnen. Ganzheitliche Betreuung von AGS-Patienten erfordert deshalb Spezialwissen nicht nur im somatischen, sondern auch im psychosozialen und psychosomatischen Bereich.
- Der informierte Patient: Auf Wunsch der ags-initiative Schweiz haben wir eine Gesundheitscheckliste zur Dokumentation der gesundheitsrelevanten Daten für AGS-Patienten erstellt. Diese soll die Autonomie der Betroffenen ermöglichen. Die Checkliste kann auf der Webpage ags-initiative.ch heruntergeladen werden.

Perspektiven und weitere aktuelle Aspekte

Themen und offene Fragen zum AGS sind vielfältig. Zusätzlich zu den dargestellten Themen finden sich Diskussionen zu folgenden Fragen in der aktuellen Fachliteratur:

- Wachstumshormontherapie bei AGS Patienten [43, 44];
- Knochengesundheit im Erwachsenenalter [45, 46];
- Metabolisches Syndrom – Ursachen und Wirkungen [47, 48];
- Transition vom pädiatrischen Endokrinologen an den Erwachsenenmediziner [49, 50].

Verdankung

Wir danken den Mitgliedern der Patientenvereinigung AGS (www.ags-initiative.ch) und allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe DSD der SGPED (www.sgpmed-ssedp.ch).

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Literatur

- 1 Speiser PW, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4133–60.
- 2 Speiser PW, et al. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1985;37(4):650–67.
- 3 New MI, et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(7):2611–6.
- 4 David M, and MG. Forest, Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr.* 1984;105(5):799–803.
- 5 Evans MI, et al. Pharmacologic suppression of the fetal adrenal gland in utero. Attempted prevention of abnormal external genital masculinization in suspected congenital adrenal hyperplasia. *JAMA.* 1985;253(7):1015–20.
- 6 Forest MG, David M, Morel Y. Prenatal diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1993;45(1–3):75–82.
- 7 Goto M, et al. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. *J Clin Invest.* 2006;116(4):953–60.
- 8 Forest MG, Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update.* 2004;10(6):469–85.
- 9 Lajic S, et al. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):3872–80.
- 10 Forest MG, Morel Y, David M, Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab.* 1998;9(7):284–9.
- 11 New MI, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5651–7.
- 12 Wang X, et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA.* 2002;287(2):195–202.
- 13 Uno H, et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res.* 1990;53(2):157–67.
- 14 Hirvikoski T, et al. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):542–8.
- 15 Meyer-Bahlburg HF, et al. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):610–4.
- 16 Lo YM, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997;350(9076):485–7.
- 17 Lo YM, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet.* 1998;62(4):768–75.
- 18 Nimkarn S, New MI, Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;300(1–2):192–6.
- 19 New MI, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):E1022–30.
- 20 Punthakee Z, Legault L, Polychronakos C, Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency. *J Pediatr.* 2003;143(3):402–5.
- 21 Rivkees SA, Crawford JD, Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth. *Pediatrics.* 2000;106(4):767–73.
- 22 Merke DP, et al. Hydrocortisone suspension and hydrocortisone tablets are not bioequivalent in the treatment of children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):441–5.
- 23 Mallappa A, et al. A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):1137–45.
- 24 Mallappa A, Debono M, Recent Advances in Hydrocortisone Replacement Treatment. *Endocr Dev.* 2016;30:42–53.
- 25 Reisch N, Arlt W, Krone N, Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(2):73–85.
- 26 Casteras A, et al. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(6):833–7.
- 27 Meyer-Bahlburg HF, et al. Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. *Arch Sex Behav.* 2008;37(1):85–99.
- 28 Moran C, et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassical adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3451–6.
- 29 Bidet M, et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1182–90.
- 30 Stikkelbroeck NM, et al. Prevalence of ovarian adrenal rest tumours and polycystic ovaries in females with congenital adrenal hyperplasia: results of ultrasonography and MR imaging. *Eur Radiol.* 2004;14(10):1802–6.
- 31 Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI, Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3070–8.
- 32 Stikkelbroeck NM, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5721–8.
- 33 Reisch N, et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1665–70.
- 34 Martinez-Aguayo A, et al. Testicular adrenal rest tumors and Leydig and Sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4583–9.
- 35 Reisch N, et al. Total adrenal volume but not testicular adrenal rest tumor volume is associated with hormonal control in patients with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2065–72.
- 36 Claahsen-van der Grinten HL, et al. Repeated successful induction of fertility after replacing hydrocortisone with dexamethasone in a patient with congenital adrenal hyperplasia and testicular adrenal rest tumors. *Fertil Steril.* 2007;88(3):705e5–8.
- 37 Ahmed SF, et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(5):771–88.
- 38 Berenbaum, SA, et al. Psychological adjustment in children and adults with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr.* 2004;144(6):741–6.
- 39 Frisen, L., et al. Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3432–9.
- 40 Kuhnle U, Bullinger M, Outcome of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Surg Int.* 1997;12(7):511–5.
- 41 Javed A, Lteif A, Kumar S, Update on treatment strategies for optimization of final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012;10(1):164–73.
- 42 Lin-Su K, et al. Final adult height in children with

- congenital adrenal hyperplasia treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1710–7.
- 43 Falhammar H, et al. Fractures and bone mineral density in adult women with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4643–9.
- 44 Schulz J, et al. Reduction in daily hydrocortisone dose improves bone health in primary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(4):531–8.
- 45 Kim MS, et al. Increased Abdominal Adiposity in Adolescents and Young Adults With Classical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):E1153–9.
- 46 Moreira RP, et al. Obesity and familial predisposition are significant determining factors of an adverse metabolic profile in young patients with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(2):111–8.
- 47 Godbout A, et al. Transition from pediatric to adult healthcare: assessment of specific needs of patients with chronic endocrine conditions. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(4):247–55.
- 48 Auchus RJ, et al. Guidelines for the Development of Comprehensive Care Centers for Congenital Adrenal Hyperplasia: Guidance from the CARES Foundation Initiative. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:275213.