

Adrenogenitales Syndrom (AGS) im Kindes- und Jugendalter

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

in Zusammenarbeit mit:

der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e.V., der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ) e.V., der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) e.V. und der AGS-Eltern- und Patienteninitiative e.V.

AWMF-Register-Nummer Nr. 174-003

Klasse: S1

Version 2.0 (Oktober 2021)

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.

Prof. Dr. Susanne Bechtold Dalla Pozza

AWMF-Leitlinienberaterin

E-Mail: Susanne.Bechtold@med.uni-muenchen.de

Inhalt

Definition und Basisinformation	3
Pathophysiologische Grundlagen	4
Klinische Symptomatik	8
Diagnostik	9
Neugeborenen-Screening	9
Bestätigungsdiagnostik	12
Spätere Diagnosestellung jenseits des Säuglingsalters	13
Diagnostik bei nicht klassischem AGS	14
Therapie	14
Therapie in der Neonatalperiode	14
Therapie klassisches AGS nach der Neonatalperiode	16
Stressbehandlung	18
Therapie <i>nicht-klassisches</i> AGS	20
Therapieüberwachung bei klassischem AGS	21
Genitale Chirurgie	23
Komplikationen	26
Transition	27
Personelle Ausstattung	28
Psychologische Aspekte	29
Patientenorganisation	29
Literatur	29
Verfahren zur Konsensbildung	34

Definition und Basisinformation

Unter dem adrenogenitalen Syndrom (AGS) wird eine Gruppe von autosomal-rezessiv vererbten Störungen der Nebennierenrinde zusammengefasst, die alle durch einen Enzymmangel in der adrenalen Steroidsynthese verursacht werden. Dabei kommt es in der Regel zu einer Nebennierenrindeninsuffizienz mit Kortisolmangel und oftmals zu einer Variante der Geschlechtsentwicklung durch erhöhte oder erniedrigte Nebennierenandrogene. Bei den Defekten handelt es sich um den 21-Hydroxylase-Mangel (*CYP21A2*), den 11 β -Hydroxylase-Mangel (*CYP11B2*), den 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Defekt (*HSD3B2*), den StAR-Protein-Defekt (*STAR*), den P450SCC-Mangel (*CYP11A1*), den 17-Hydroxylase-Mangel (*CYP17A1*) und den P450-Oxidoreduktase-Mangel (*POR*), Tabelle 1. Ein Kortisolmangel mit *verminderter* Androgensynthese führt bei XY-Individuen zu einer Untervirilisierung wie z.B. bei Enzymdefekten, die durch Mutationen in den Genen *CYP11A1*, *STAR*, *HSD3B*, *CYP17A1*, oder *POR* verursacht sind. Einen Kortisolmangel und eine *erhöhte* Androgenkonzentration findet man beim 21-Hydroxylasemangel (*CYP21A2*), beim 11 β -Hydroxylasemangel (*CYP11B2*) und bei XX-Individuen beim 3 β -HSD-Mangel (*HSD3B2*).

Bei der Mehrzahl der Patienten*innen mit AGS liegt ein 21-Hydroxylase-Mangel (95%) oder ein 11 β -Hydroxylase-Mangel (ca. 4-5%) vor, die anderen Störungen treten sehr selten auf. **In dieser Leitlinie fokussieren wir deshalb auf den klassischen 21-Hydroxylasemangel (*CYP21A2*). Darum wird im weiteren Text bei Verwendung des Terminus „AGS“ nur auf das 21-Hydroxylasemangel-AGS Bezug genommen.**

Das AGS mit 21-Hydroxylasemangel wird in eine *klassische* und eine *nicht-klassische Form* eingeteilt. Bei der *klassischen Form* kommt es bei weiblichen Feten zu einer pränatalen Virilisierung des Genitale mit unterschiedlicher Ausprägung. Zusätzlich erfolgt eine Einteilung in einen 21-Hydroxylasemangel *mit Salzverlust* und in einen *einfach virilisierenden* 21-Hydroxylasemangel. Klinisch sind die Übergänge je nach Restaktivität der 21-Hydroxylase jedoch fließend.

Beim *nicht-klassischen* AGS liegt eine Restaktivität der 21-Hydroxylase vor, die zwischen 20% und 50% liegt. Daher kommt es in der Regel nicht zu einer pränatalen Virilisierung von weiblichen Feten. Der milde Enzymdefekt bleibt normalerweise bis in das frühe Schulalter asymptomatisch. Danach kann es zum Auftreten einer prämaturnen Pubarche, Akne und Wachstumsbeschleunigung und Knochenalterakzeleration kommen. Das nicht-klassische AGS wird auch oft erst im Erwachsenenalter diagnostiziert, wenn bei betroffenen Frauen eine Oligomenorrhoe, Hirsutismus und unerfüllter Kinderwunsch auftreten. Nicht immer ist eine Therapieindikation gegeben.

Pathophysiologische Grundlagen

Die häufigste Form des Nebennierenenzymdefekts ist der 21-Hydroxylase Mangel durch homozygote oder compound-heterozygote Mutationen im *CYP21A2* Gen. Die 21-Hydroxylase ist in der Zona glomerulosa in der Aldosteronsynthese für die Umsetzung von Progesteron zu 11-Desoxykortikosteron und in der Zona fasciculata in der Kortisolsynthese für die Umsetzung von 17-OH-Progesteron zu 11-Desoxykortisol verantwortlich (Abbildung 1). Wichtigste Biomarker sind das 17-OH-Progesteron (17OHP), welches vor dem Enzymblock akkumuliert, und Androstendion (A).

Anhand der Restaktivität des Enzyms wird das AGS mit einem 21-Hydroxylasedefekt traditionell in eine *klassische* und *nicht klassische* Form eingeteilt. Die klassische Form wird wiederum in eine Variante mit Salzverlust und eine Variante ohne Salzverlust (sog. einfach virilisierende Form) eingeteilt. Die Übergänge zwischen den klinischen Formen sind fließend.

1. Klassisches AGS mit Salzverlust: Bei dieser Form besteht 0-1% Restaktivität des 21-Hydroxylase Enzyms. Es kommt zu einer Kortisol- und Aldosteron-Defizienz mit einer vermehrten Produktion von adrenalen Vorläuferhormonen vor dem Enzymblock sowie erhöhter Androgenproduktion.
2. Klassisches AGS ohne Salzverlust (Synonym: einfach virilisierendes AGS): Hierbei ist eine Restaktivität von 2-5% nachweisbar. Die Kinder haben in der Regel keinen klinisch manifesten Aldosteronmangel, jedoch einen Kortisolmangel und eine erhöhte Produktion von adrenalen Androgenen.
3. Nicht klassisches AGS: Bei dieser Form besteht eine Restenzymaktivität von ca. 20-50%. Die Aldosteronproduktion ist nicht eingeschränkt und die Kortisolproduktion ist nicht oder nur leicht beeinträchtigt. Es besteht jedoch eine gering erhöhte adrenale Androgenproduktion. Eine Virilisierung des Genitale bei weiblichen Neugeborenen liegt nicht vor.

Abbildung 1: Steroidsynthese in der Nebennierenrinde (RAAS=Renin-Angiotensin-Aldosteron System)

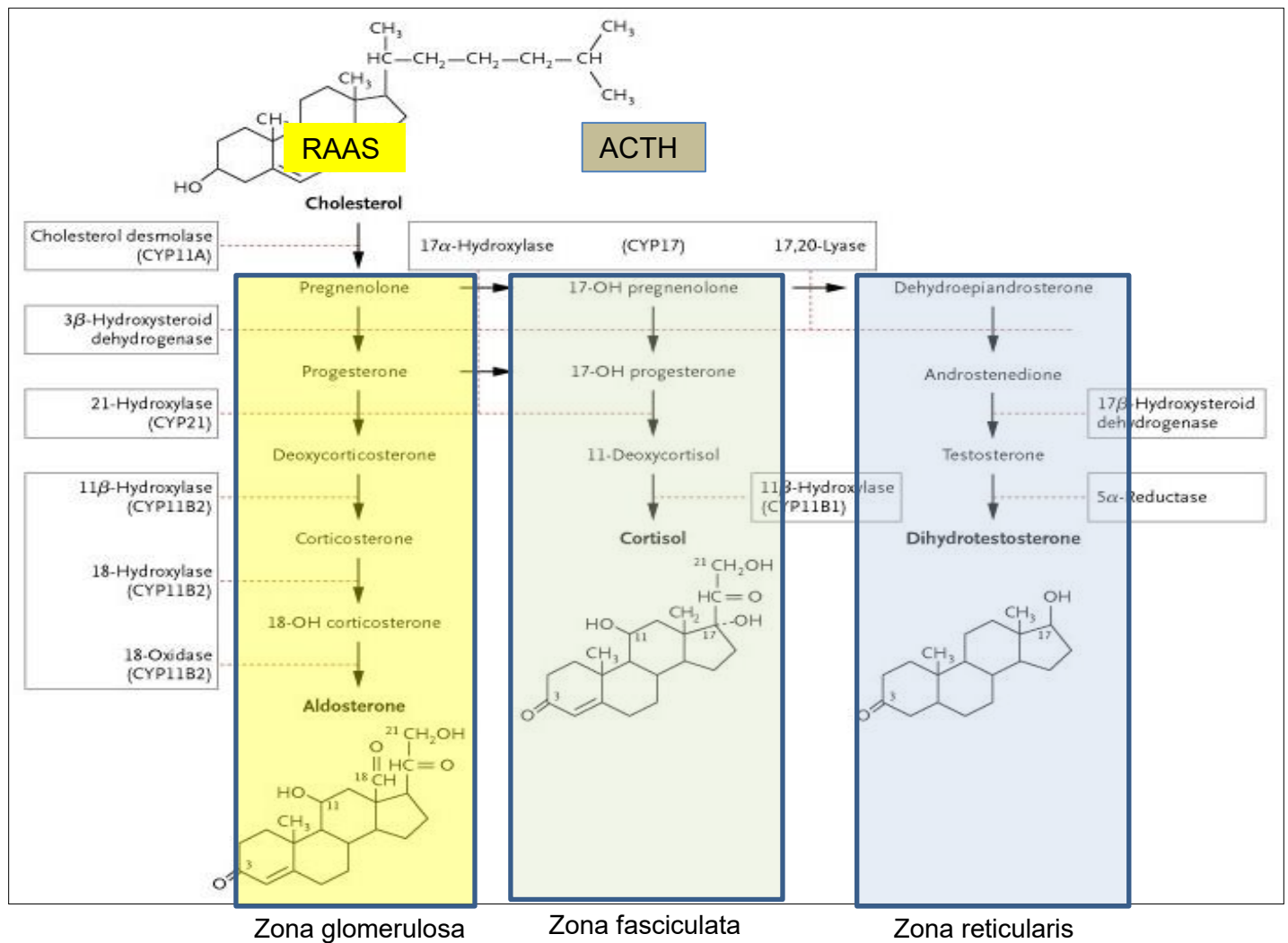


Tabelle 1: Charakteristische klinische und laborchemische Befunde bei verschiedenen klassischen AGS-Formen

	21-Hydroxylase (klass. AGS)		11 β -Hydroxylase	StAR	P450SCC-Mangel	3 β -HSD	17-Hydroxylase/ 17-20-Lyase	Oxidoreduktase
Gen	<i>CYP21A2</i>		<i>CYP11B1</i>	<i>STAR</i>	<i>CYP11A1</i>	<i>HSD3B2</i>	<i>CYP17A1</i>	<i>POR</i>
Genlokus	6p21.3		8q24.3	8p11.2	15q24.1	1p13.1	10q24.3	7q11.2
Häufigkeit	1: 11000-15000		1:160 000	selten	selten	selten	selten	selten
Variante der Geschlechtsentwicklung	XX-Individuen		XX-Individuen	XY-Individuen	XY-Individuen	XX-/XY-Individuen	XY-Individuen	XX-/XY- Individuen
Salzverlust	+	-	-	+	+	+	-	-
Blutdruck	↓	±	↑	↓	↓	(↓)	↑	±
Serum-Natrium	↓	±	± / ↑	↓	↓	↓	± / ↑	±
Serum-Kalium	↑	±	± / ↓	↑	↑	↑	↓	±
FeNa (Urin)	↑	±	(↓)	↑	↑	↑	± / ↓	±
Serum-Renin	↑	± / ↑	↓	↑	↑	↑	↓	±
Glukokortikoide	↓	↓	↓	↓	↓	↓	(↓)	(↓)
Mineralkortikoide	↓	±	DOC↑ Aldo ↓	↓	↓	↓	DOC↑, B ↑	±
Androgene	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↓

Serum-Metabolite	17OHP ↑ 21-Desoxykortisol↑, T↑, Aldo↓, Δ4A↑	DOC↑, S ↑, T↑, Aldo↓	keine	keine	DHEAS↑ Pregnenolon↑ 17-OH-Pregnenolon↑	P↑, DOC↑, B↑, T ↓, F ↓ 17OHP↓	17OHP↑, P↑
Harn-Metabolite	Pregnantriol ↑ Pregnantriolon↑	THDOC↑ THS↑	keine	keine	Pregnantriol↑ THE↓	TH-DOC↑, THB↑, Pregnandioli↑	Pregnantriol ↑, THB↑

Legende: ± = unverändert; + = ja; - = nein; ↑erhöht; ↓erniedrigt

STAR = steroidogenic acute regulatory protein; 17OHP = 17-Hydroxyprogesteron, P = Progesteron; DHEA = Deydroepiandrosteron; Δ4A = Androstendion, T = Testosteron; Aldo = Aldosteron, F = Kortisol, DOC = 11-Desoxykortikosteron, S = 11-Desoxykortisol, B = Kortikosteron, TH-DOC = Tetrahydro-DOC; TH-S = Tetrahydro-S; TH-B = Tetrahydro-B; THE = Tetrahydrokortison

Klinische Symptomatik

Klinische Symptomatik beim klassischen 21-Hydroxylasemangel AGS

Erhöhte Androgene: Typische intrauterine Virilisierungserscheinungen bei XX-Individuen umfassen eine Fusion der Labien und die Ausbildung eines gemeinsamen Sinus urogenitalis. Häufig liegt auch eine Klitorishypertrophie vor. Die klinische Klassifikation des Virilisierungsgrades erfolgt traditionell nach Prader (Stadium 1-5). Bei unbehandelten oder schlecht eingestellten XX-Individuen kommt es postnatal aufgrund der erhöhten Androgene zu einer zunehmenden Virilisierung und Entwicklungsbeschleunigung, die aber unter adäquater Glukokortikoidtherapie und Normalisierung der erhöhten Androgene auch wieder rückläufig sein kann.

XY-Individuen mit AGS können bei Geburt durch ein hyperpigmentiertes Scrotum auffallen. Durch den adrenalen Androgenexzess kann es bei beiden Geschlechtern bereits in jungem Alter (Kleinkind- und Schulalter) zu einer beschleunigten Skelettreifung mit einem vorzeitigen Verschluss der Wachstumsfugen und daraus resultierendem Kleinwuchs im Erwachsenenalter, zu einer prämaturnen Pubarche / Androgenisierung sowie zu einer vorzeitigen Pubertätsauslösung kommen.

Kortisol- und Aldosteronmangel: Der Kortisolmangel kann in den ersten Lebenstagen durch eine Hypoglykämie auffallen. Spätere Symptome sowohl des Kortisol- als auch des Aldosteronmangels bestehen aus Apathie, Trinkschwäche, Erbrechen und arterieller Hypotension. Der Aldosteronmangel manifestiert sich in der Regel klinisch ab der zweiten Lebenswoche mit einer potentiell lebensbedrohlichen Salzverlustkrise mit Gewichtsverlust, Dehydratation, Hyponatriämie, Hyperkaliämie und metabolischer Azidose.

Im Erwachsenenalter kann bei beiden Geschlechtern bei ungenügender Behandlung die Fertilität vermindert sein.

Klinische Symptomatik beim nicht klassischen AGS

Beim nicht klassischen AGS liegen in der Regel bei Geburt keine Genitaliauffälligkeiten vor. Die meisten Symptome sind von einer leicht erhöhten Androgenproduktion der Nebenniere abzuleiten. Die Symptome werden bei Mädchen oft schneller bemerkt. Klinische Symptome eines nicht klassischen AGS entwickeln sich meistens nach dem 5. Lebensjahr und können bei beiden Geschlechtern eine prämaturne Pubarche und Knochenalterakzeleration sein.

Bei weiblichen Jugendlichen können Zyklusunregelmäßigkeiten und im Verlauf auch eine verminderte Fertilität auftreten. Nicht immer ist eine Therapieindikation gegeben. Dies gilt insbesondere für betroffene Jungen, da diese häufig wenig bis asymptomatisch sind. Das Auftreten von testikulären adrenalen Resttumoren (TART) ist bei Männern mit nicht klassischem AGS nur in Einzelfällen beschrieben.

Die überwiegende Mehrzahl der Menschen mit nicht-klassischem AGS wird im Kindesalter *nicht* klinisch auffällig. Bis zu 40% der symptomatischen Patienten*innen weisen einen suboptimalen Kortisolanstieg im ACTH-Test auf.

Diagnostik

Neugeborenen-Screening

Seit 2005 ist das klassische AGS vom Typ des 21-Hydroxylase-Mangels in Deutschland Bestandteil des gesetzlichen Neugeborenen Screenings. Durch eine frühzeitige Diagnosestellung kann die lebensbedrohliche Salzverlustkrise des Neugeborenen verhindert und bei Mädchen eine falsche Geschlechtszuweisung vermieden werden. Durch die alleinige Bestimmung von 17OHP können nur klassische 21-Hydroxylase-Defekte sicher erkannt werden.

Im Neugeborenen Screening wird das 17OHP quantitativ mittels kompetitivem Immunoassay (DELFI) bestimmt. Fötalzonesteroiden können insbesondere bei Frühgeborenen zu Kreuzreaktion mit dem Antikörper und damit zu falsch positiven Befunden führen. Die Verwendung gewichts- und/oder gestationsalterabhängiger 17OHP cut-offs ist erforderlich. Bei gestressten Neugeborenen kann es zusätzlich zu falsch positiven Screeningbefunden kommen. Zu falsch negativen Befunden kann es bei peripartaler mütterlicher oder kindlicher Glukokortikoidtherapie kommen.

Durch die massenspektrometrische Bestimmung von 17OHP, Kortisol und Metaboliten können 90% der falsch-positiven Befunde vermieden werden. Die GC-MS Harnsteroidmetabolomanalyse erfasst Fötalzonesteroiden sowie weitere typische neonatale Steroidhormonmetabolite und ist daher in der Diagnosestellung definitiv.

In der Literatur sind einzelne Screeningversager bei der Mutation p.Ile173Asn (I172N), die meistens mit einem einfach virilisierenden AGS einhergeht, beschrieben.

Empfehlung 1

Bei einem deutlich auffälligen Screeningbefund (17-OH-P im Screening >90 nmol/l bei reifen eutrophen Neugeborenen) sollen eine umgehende Konfirmationsdiagnostik und Elektrolytkontrolle noch am selben Tag veranlasst werden. In den meisten Fällen erfolgt die Konfirmationsdiagnostik und Therapieeinleitung unter stationären Bedingungen.

Empfehlung 2

Die Konfirmationsdiagnostik soll immer eine Bestimmung des Blutzuckers, der Elektrolyte, der Renin-Konzentration sowie eine Bestimmung von Kortisol, 17OHP und weiteren androgenen Vorstufen beinhalten.

Empfehlung 3

Wenn verfügbar, sollte durch ein Steroidprofil im Serum (LC-MS/MS oder GC-MS) und/oder Harn (GC-MS) die Diagnosesicherung und Differenzierung des Nebennierenenzymdefektes erfolgen.

Ist das AGS laborchemisch bestätigt, sollte eine Mutationsanalyse des CYP21A2 Gens durchgeführt werden. Liegt ein positiver genetischer Befund beim Kind vor, soll auch bei den Eltern eine genetische Untersuchung zur allelischen Zuordnung und für die Möglichkeit einer genetischen Beratung veranlasst werden.

Empfehlung 4

Die Konfirmationsdiagnostik soll innerhalb von 48 Stunden abgeschlossen werden, da sonst die Familie verunsichert wird und das Kind gefährdet werden kann.

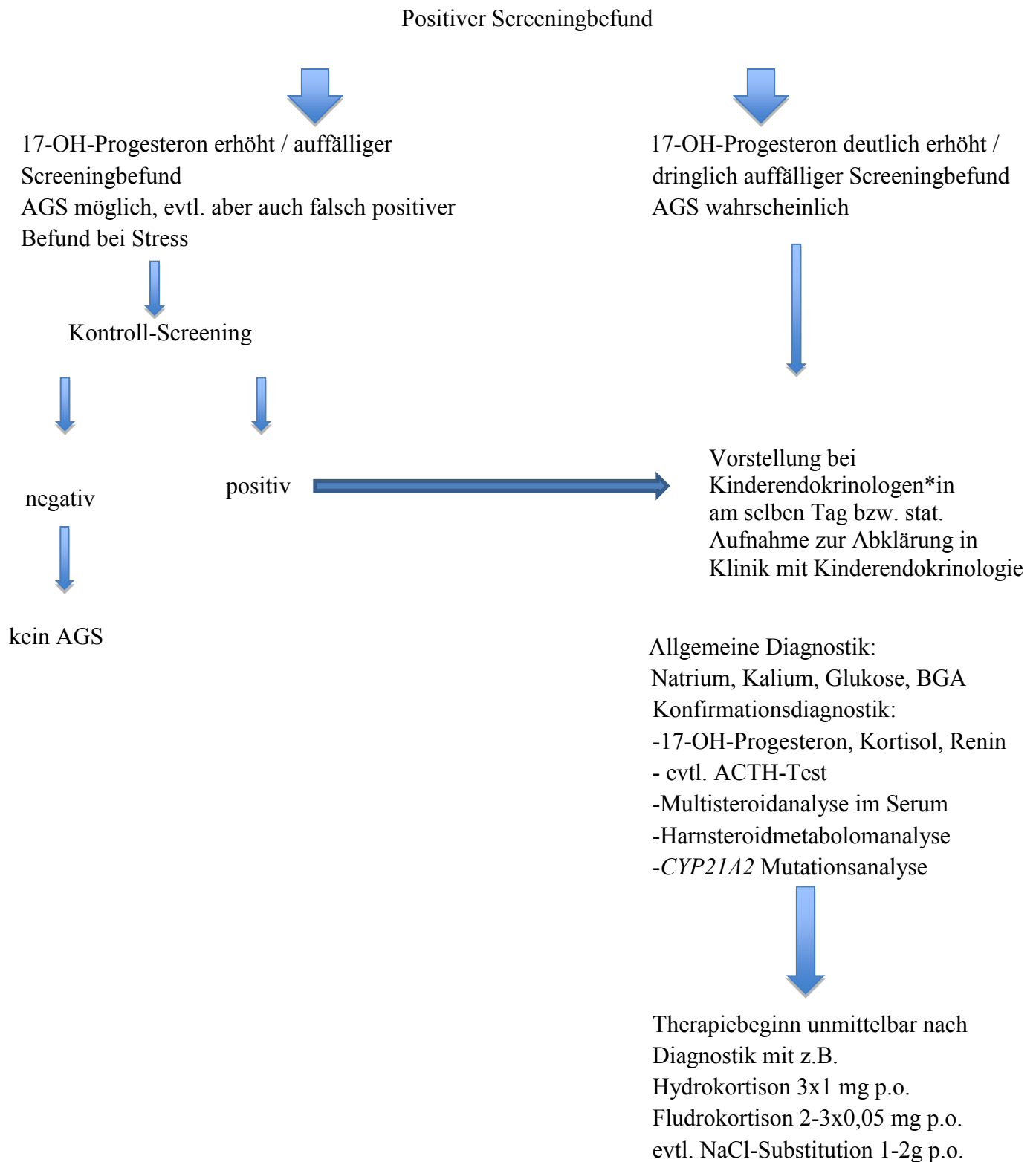
Empfehlung 5

Die Diagnostik sowie die Blutuntersuchung sollen in einem kinderendokrinologischen Zentrum mit eigenem Labor oder in einem Zentrum, das mit einem solchen Labor kooperiert, durchgeführt werden.

Empfehlung 6

Da es beim AGS aufgrund von im Immunoassay kreuzreagierenden Steroidhormonen wie z.B. 17-OH-Pregnenolon-Sulfat zu falschen Laborergebnissen kommen kann, sollten alle Blutuntersuchungen am besten mittels LC-MS/MS (Flüssigchromatographie/Tandem Massenspektrometrie) oder GC-MS (Gaschromatographie-Massenspektrometrie) durchgeführt werden. Für Harnsteroidmetabolomanalysen ist die GC-MS die Methode der Wahl.

Beispiel für das Vorgehen bei positivem AGS-Screeningbefund bei einem *eutrophen* Reifgeborenen



Bestätigungsdiagnostik

Körperliche Untersuchung

Prader Stadium bei XX-Individuen
Position des Meatus
Anogenitaler Abstand
Rugierung des Scrotums
Gonaden palpabel
Position der Gonaden
Andere urogenitale Auffälligkeiten / Fehlbildungen
Dysmorphiezeichen
Hautturgor / Zeichen einer Dehydratation
Blutdruck, Herzfrequenz

Ultraschall

Nebennieren
Gonaden
Uterus bei XX-Individuen
Vagina bei XX-Individuen

Labordiagnostik

Als Biomarker im Serum sind das 17-OH-Progesteron (17OHP) und das Androstendion (A) zu sehen. 17OHP kann außer dem in Abbildung 1 dargestellten klassischen Weg auch über den sog. „backdoor pathway“ unter Umgehung der Zwischenmetabolite Androstendion und Testosteron zu Dihydrotestosteron umgewandelt werden. Dieser alternative „backdoor pathway“ scheint vor allem pränatal und im Säuglingsalter eine wichtige Rolle im Rahmen der Androgensynthese beim AGS durch einen 21-Hydroxylasemangel zu spielen. Ein weiterer sehr spezifischer Biomarker ist das 21-Desoxykortisol (21DF), das 11-hydroxylierte Produkt von 17OHP, das bei gesunden Menschen in der Regel kaum nachweisbar ist, bei Patienten mit 21-Hydroxylasemangel jedoch erhöht ist.

In den ersten 2 Lebenstagen sind 17OHP-Werte noch bei allen Neugeborenen hoch und sinken dann deutlich ab. Das 17OHP resultiert bei Neugeborenen überwiegend aus der materno-plazentaren Zirkulation, so dass es beim gesunden Neugeborenen zu einem postnatalen Absinken kommt. Im Gegensatz dazu steigen die erhöhten 17OHP-Werte bei Neugeborenen mit unbehandeltem AGS im Verlauf noch weiter an.

Für Frühgeborene gelten höhere 17OHP Normwerte, so dass 17OHP-Screeningwerte unter Berücksichtigung des Gestationsalters interpretiert werden müssen.

Diagnostik	Bemerkungen
Serum Natrium/ Kalium	
Blutzucker	
Blutgasanalyse	
Renin oder PRA (Plasma Renin Aktivität)	Cave: Referenzwerte für Neugeborene beachten!
(ACTH)	Muss bei NG nicht erhöht sein! Falls bereits >250 pg/ml erhöht: Hinweis auf klassisches AGS
Serum (Plasma)-17OHP	LC-MS/MS, GC-MS, RIA nach Extraktion und/oder Chromatographie
Serum (Plasma)-Androstendion	
Harnsteroidmetabolom-analyse (Harnsteroidprofil)	Spontanurin ausreichend, GC-MS
Serum (Plasma)-Multisteroidanalyse	im Serum, LC-MS/MS oder GC-MS
CYP21A2 Genetik	zur Diagnosebestätigung Genotyp – Phänotyp Abschätzung <i>Bei positivem Befund:</i> Elternuntersuchung zur allelischen Zuordnung der Mutation und zur genetischen Beratung

Empfehlung 7

Alle Laborwerte sollen in einem Labor mit kinderendokrinologischer Expertise und altersentsprechenden Normwerten analysiert werden.

Spätere Diagnosestellung jenseits des Säuglingsalters

Wenn das klassische AGS bei 21-Hydroxylasemangel nicht im Neugeborenen-Screening diagnostiziert wird, kann sich die Erkrankung durch Virilisierung, Entwicklungsbeschleunigung (Knochenalterakzeleration, Wachstumsspur, frühzeitige Pubertätsentwicklung) oder durch eine Addison- oder Salzverlustkrise manifestieren.

Gebräuchliche Verfahren zur Diagnosestellung sind:

- Bestimmung von Kortisol, 17OHP, Plasma-Renin-Aktivität oder Renin-Konzentration, Elektrolyten und Glukose

- ggf. ACTH-Test mit Bestimmung von Kortisol und 17-OH-Progesteron basal und 60 Minuten nach ACTH-Stimulation
- Harnsteroidmetabolomanalyse (Harnsteroidprofil) im Spontanurin oder im 24h-Sammelurin (GC-MS)
- Multisteroidanalyse im Serum (LC-MS/MS ggf. auch in Kombination mit ACTH-Test oder GC-MS)
- Mutationsanalyse des *CYP21A2* Gens
- Bestimmung des Knochenalters (Röntgen linke Hand dorsovolar) zur Evaluation einer Entwicklungsbeschleunigung

Diagnostik bei nicht klassischem AGS

- Bestimmung von 17OHP am Morgen (Zufalls-17OHP Bestimmungen tagsüber können bei nicht klassischem AGS auch normal sein); bei jugendlichen Mädchen und Frauen mit regelmässigen Menses: Bestimmung von 17OHP in der Follikularhase.
- ACTH-Test mit Bestimmung von 17OHP und Kortisol basal und 60 Minuten nach ACTH-Stimulation (bei ca. 40% der Patienten*innen liegt eine verminderte Kortisolreserve vor - max. Kortisol nach ACTH-Stimulation <500 nmol/L bzw. <18 µg/dL)
- Mutationsanalyse des *CYP21A2* Gens
- Bestimmung des Knochenalters (Röntgen linke Hand dorsovolar) zur Evaluation einer Entwicklungsbeschleunigung

Therapie

Therapie in der Neonatalperiode

a. Medikation (Neugeborene, Gewicht 2 – 5 kg)

- Hydrokortison:

Empfehlung 8

In der Regel ist eine Erhaltungsdosis von 3-mal täglich 1 mg Hydrokortison in den ersten Lebensmonaten ausreichend und sollte nur in begründeten Fällen überschritten werden. Als Hydrokortison-Richtdosis gelten 10-15 mg/m²/Tag in 3 Einzeldosen.

- Es gibt auch den Ansatz, in den ersten 1-2 Lebenswochen auch höhere Hydrokortisondosen zu geben, um die erhöhten Androgene schneller zu normalisieren. Die Medikation wird in gleichmäßigen Abständen frühmorgens (zwischen 4:00 und 7:00 Uhr), am späten Mittag (zwischen 13:00 und 15:00 Uhr) und am Abend (zwischen 20:00 und 24:00 Uhr) gegeben. Im Laufe oder gegen Ende des ersten Lebensjahres ist oft eine entsprechende Hydrokortison Dosiserhöhung notwendig.

Für Säuglinge gibt es ein zugelassenes Hydrokortison-Granulat (Alkindi®) in den Wirkstärken 0,5 mg, 1 mg, 2 mg und 5 mg. Das Hydrokortison Granulat ist geschmacksneutral, sollte jedoch mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Bei der Verwendung von durch die Apotheke selbst hergestellten niedrigdosierten Hydrocortison Kapseln besteht das Risiko von Fehldosierungen!

- Für die Behandlung in Stresssituationen wird auf den Abschnitt „Stressbehandlung“ verwiesen.

Empfehlung 9

In der Neugeborenenperiode und im Säuglings- und Kindesalter sollte auf eine eventuelle Hypoglykämie-Neigung der Patienten geachtet werden. In diesen Fällen ist möglicherweise eine viermal tägliche Hydrokortison-Gabe hilfreich, um den Blutzucker zu stabilisieren.

- Fludrokortison:

Empfehlung 10

Bei allen Neugeborenen mit AGS soll neben der Hydrokortisontherapie zunächst auch eine Therapie mit Fludrokortison begonnen werden, da in 75%-90% ein salzverlierendes AGS vorliegt.

Da Säuglinge eine relative Mineralokortikoidresistenz aufweisen, werden in der Anfangsphase relativ hohe Fludrokortison Dosen benötigt. Die Startdosis beträgt 150-200 µg/Tag (verteilt über 1-2 Gaben).

Empfehlung 11

Die Fludrokortisontherapie soll mit engmaschigen Renin-, Elektrolyt- und Blutdruckkontrollen überwacht und die Dosis entsprechend angepasst werden, wobei eine Renin-Suppression vermieden werden sollte.

Empfehlung 12

Wenn kein Anhalt für einen Salzverlust besteht, kann ein Fludrocortison-Auslassversuch diskutiert werden.

- NaCl: Oftmals erfolgt in den ersten Lebensmonaten eine NaCl-Substitution mit 1-2g Kochsalz verteilt über den Tag zu den Mahlzeiten (z.B. einmolare Kochsalzlösung [=NaCl 5,85%: 20 ml=1,17g NaCl] oder Kochsalzkapseln). Eine NaCl Substitution wird aktuell nicht in allen kinderendokrinologischen Zentren in Deutschland durchgeführt und bislang gibt es hierzu keine eindeutige Datenlage.

b. Information & Schulung der Eltern

- Was ist AGS?
- Informationsmaterial (z.B. Informationsbroschüre der AGS Initiative e.V.)
- Notfallausweis
- Erlernen der Medikamentengabe, inkl. Schulung der Hydrokortison-Notfallinjektion
- Verhalten im Krankheitsfall, Stressdosis/-therapie und Indikationen besprechen
- Erreichbarkeit der Klinik (Notfallnummer)
- Kontakt zu Patientenorganisation / Peer-Beratung

c. Psychologische Betreuung

Empfehlung 13

Eine psychologische Betreuung für die Eltern soll immer angeboten werden. Die psychologische Beratung sollte zumindest initial durchgeführt werden und sie soll auch im weiteren Verlauf verfügbar sein.

Im weiteren Verlauf sollen auch Kindern und Jugendlichen eine psychologische Betreuung angeboten werden.

Therapie klassisches AGS nach der Neonatalperiode

Empfehlung 14

In der Wachstumsphase soll ausschließlich Hydrokortison zur Glukokortikoid-Substitution in Tablettenform oder als Granulat verwendet werden, da es innerhalb der Glukokortikoid-Substanzgruppe die geringste wachstumshemmende Wirkung besitzt.

Für Säuglinge und Kleinkinder gibt es ein niedrigdosiertes industriell gefertigtes Hydrokortison-Granulat (Alkindi®) in den Wirkstärken 0,5 mg, 1 mg, 2 mg und 5 mg. Das Hydrokortison Granulat ist geschmacksneutral. Bei der Verwendung von der Apotheke selbst hergestellten niedrigdosierten Hydrokortison-Kapseln besteht das Risiko von Fehldosierungen! Hydrokortison-Tabletten sind in der Wirkstärke von 10 mg erhältlich und können auch geteilt oder geviertelt werden (Hinweis: das Vierteln der Tabletten entspricht einem „off-label-Gebrauch“). Ab dem Alter von 12 Jahren stehen auch Hydrokortison Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Efmody®) in den Dosisstärken 5 mg und 10 mg zur Verfügung.

Empfehlung 15

Als Richtdosis für die AGS-Behandlung gilt eine Hydrokortison-Substitutionsdosis von 10-15 mg/m²/Tag. Das entspricht einer supraphysiologischen Hydrokortison-Dosis, um die adrenale Androgenproduktion zu supprimieren. Die Dosis soll jedoch individuell

nach klinischen und laborchemischen Parametern angepasst werden. Die Behandlung soll durch eine(n) Kinderendokrinologen*in erfolgen.

Traditionell wird die Hydrokortison Tagesdosis auf drei tägliche Gaben (früh morgens, mittags, spät abends) aufgeteilt, wobei morgens die höchste Dosis verabreicht werden sollte. Es gibt aber auch Ergebnisse, die zeigen, dass die durchschnittliche Verteilung der Hydrokortison Tagesdosis der Verteilung 40% - 20% - 40% entspricht.

Empfehlung 16

Prinzipiell soll die Hydrokortison Tagesdosis individualisiert angepasst und dabei die zirkadiane Rhythmik der Kortisolsekretion bedacht und möglichst imitiert werden.

Dabei können ein 17OHP Tagesprofil im Speichel oder aus kapillärem Blut auf einer Filterpapierkarte oder ein 24h-Harnsteroidprofil helfen. Ein lineares Wachstum und eine normale Knochenreifung stellen klinisch die besten Verlaufsparemeter zur Beurteilung der metabolischen AGS Einstellung dar. Eine längerdauernde Glukokortikoidüberdosierung führt zum iatrogen induzierten Cushing-Syndrom mit Wachstumsstörung.

Empfehlung 17

Patienten*innen mit AGS sollen regelmäßig klinisch auf Symptome der Glukokortikoidüberdosierung und –unterdosierung untersucht werden.

Zeichen einer Glukokortikoidüberdosierung sind unterdurchschnittliche Wachstumsgeschwindigkeit / Wachstumsknick, Gewichtszunahme, Hypertonus und cushingoide Facies. Eine Glukokortikoidunterdosierung führt zur Hyperandrogenämie mit Beschleunigung der Skelettreifung und des Wachstums sowie der körperlichen Entwicklung.

Im Säuglingsalter besteht eine gewisse Mineralokortikoidresistenz, so dass Neugeborene und Säuglinge relativ hohe Fludrokortison-Dosen benötigen, die im Verlauf evtl. reduziert werden müssen, um einen iatrogenen Hypertonus zu vermeiden. Ziel der Fludrokortison-Einstellung sind normale Elektrolyte, ein hochnormales Renin und ein normaler Blutdruck (ggf. auch Überprüfung mittels 24h-Blutdruckmessung notwendig, falls V.a. Hypertonus).

Empfehlung 18

Wenn kein Anhalt für einen Salzverlust besteht, sollte entweder ein Fludrokortison Auslassversuch diskutiert werden oder die Fludrokortison Dosis im Verlauf reduziert werden. Unter Fludrokortison Behandlung soll besonders auch auf einen iatrogen induzierten Hypertonus geachtet werden.

Empfehlung 19

Kinder mit AGS sollen sachgerecht und entwicklungsangemessen zur Erkrankung informiert werden. Eine begleitende psychologische Betreuung soll den Patienten*innen und Eltern während der gesamten Betreuung zur Verfügung stehen. Spätestens im Jugendalter sollte bei XX-Individuen eine psychologische Vorstellung erfolgen.

Zur externen Qualitätssicherung in der Behandlung des AGS steht innerhalb der DGKED das DGKED-AGS-Register zur Verfügung. Die Erfassung dient neben der Qualitätssicherung des eigenen Behandlungszentrums der Verbesserung und Homogenisierung von Diagnostik und Therapie des AGS. Alle betreuten AGS Patienten*innen sollten idealerweise im nationalen AGS-Register erfasst werden.

Stressbehandlung

Empfehlung 20

Bei Fieber (Temperatur $>38,5^{\circ}\text{C}$), Operationen, Narkosen, schwerer Krankheit oder Trauma muss eine Hydrokortison-Stressdosis verabreicht werden. Allgemein wird bei oraler Stressdosis die Verdoppelung bis Verfünffachung der normalen Hydrokortisondosis empfohlen, was 20-75 mg/m²/Tag Hydrokortison entspricht. Die Stressdosis Anpassung erfolgt in Anpassung an die jeweilige Situation oral oder intravenös. Bei Erbrechen kann auch die Gabe von Prednison oder Prednisolon Suppositorien zu 100 mg erfolgen.

	$>38,5^{\circ}\text{C}$, leichte Erkrankung	$>39^{\circ}\text{C}$	$>40^{\circ}\text{C}$ Schwere Erkrankung	Erbrechen
Hydrokortison	2-fach	3-fach	5-fach	Gabe wiederholen, bei anhaltendem Erbrechen, 100 mg Prednison oder Prednisolon supp. bzw. Notfallspritze und ärztliche Vorstellung
Fludrokortison	Dosis unverändert fortsetzen			

Empfehlung 21

Im Rahmen von größeren Operationen/Narkosen oder Intensivstation-Aufenthalten in kritisch krankem Zustand muss die Hydrokortison-Stressdosis intravenös verabreicht werden, wobei vor dem operativen Eingriff 100 mg Hydrokortison pro m² Körperoberfläche als Kurzinfusion über 30-60 Minuten gegeben und im Anschluss dieselbe Dosierung als Dauerinfusion über 24h infundiert werden soll. Sobald der

Patient wieder oral Nahrung zu sich nehmen kann, kann die Behandlung auf eine orale Gabe von Hydrokortison in Stressdosis umgestellt werden.

Für die parenterale Mineralokortikoid-Substitution steht kein Präparat zur Verfügung; hier ist jedoch die mineralokortikoide Wirkung von Hydrokortison in der verwendeten Stressdosierung ausreichend. (Detailliertere Empfehlungen zum Glukokortikoid-Stressmanagement finden sich auch in der AWMF Leitlinie zur Nebenniereninsuffizienz im Kindes- und Jugendalter Register-Nr. 174-011).

Empfehlung 22

Eine Erhöhung der Hydrokortisondosis bei mentalem Stress oder ungewöhnlichen Belastungen sollte individuell mit dem behandelnden Arzt*Ärztin besprochen werden. Eine klare Evidenz dazu existiert nicht.



Empfehlung 23

Manche Säuglinge und Kleinkinder mit klassischem AGS neigen auf Grund des Glukokortikoidmangels besonders in Krankheitsphasen zu Hypoglykämien. Eltern und Therapeuten sollten dafür sensibilisiert werden. Neben einer ausreichenden Hydrokortison-Stressdosis ist in solchen Fällen auch auf eine ausreichende Kohlenhydratzufuhr (z.B. glukosehaltige Getränke mit hohem glykämischen Index) zu achten! Ggf. kann dann auch eine Aufteilung der Hydrokortison-Tagesdosis auf vier Gaben sinnvoll sein.

Empfehlung 24

Alle Patienten*innen mit klassischem AGS sollen im Besitz eines gültigen Notfallausweises sein!

Es gibt einen standardisierten europäischen Glukokortikoidmangel-Notfallausweis, der bevorzugt verwendet werden sollte. Er ist als Kinderausgabe und als Ausgabe für Erwachsene erhältlich.

WICHTIGE ÄRZTLICHE INFORMATION	IMPORTANT MEDICAL INFO
	
DIESER PATIENT BRAUCHT TÄGLICHE STEROID-ERSATZTHERAPIE	THIS PATIENT NEEDS DAILY REPLACEMENT THERAPY WITH CORTISONE
Im Falle von schwerer Erkrankung, Unfall, Erbrechen oder Durchfall müssen sofort Hydrokortison (oder ein anderes Glukokortikoid) i.v./i.m./supp. und physiologische Kochsalzinfusionen i.v. verabreicht werden zur Vermeidung einer lebensbedrohlichen Nebennieren-Krise.	In the event of serious illness, trauma, vomiting or diarrhoea, hydrocortisone
< 1 Jahr: 25 mg Hydrocortison i.v./i.m. 1 - 6 Jahre: 50 mg Hydrocortison i.v./i.m. > 6 Jahre: 100 mg Hydrocortison i.v./i.m. Oder jedes Alter: 100 mg Prednisolon supp.	Age: < 1 year: 25 mg IV or IM Age: 1 - 6 years: 50 mg IV or IM Age: > 6 years: 100 mg IV or IM and IV saline infusion (when possible) should be administered WITHOUT DELAY.
Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie	NAME PERSON NUMBER / DATE OF BIRTH European Society for Pediatric Endocrinology

Im Notfall besteht die Notwendigkeit der parenteralen Injektion von Glukokortikoiden (Hydrokortison oder Prednison). Hierfür stehen Prednison/Prednisolon und Hydrokortison zur Verfügung. Wegen der besseren mineralokortikoiden Wirkung ist Hydrokortison zu favorisieren. Die Herstellung der Injektionslösung und die Verabreichung müssen im Vorfeld gezielt geschult und geübt werden.

Eine pharmakokinetische Studie bei Erwachsenen mit Nebenniereninsuffizienz hat gezeigt, dass auch eine subkutane Hydrocortison-Injektion ausreichend sein kann und dass der Wirkungseintritt bei subkutaner Injektion 11 Minuten länger dauert als bei intramuskulärer Injektion [Hahner S, Eur J Endocrinol 169:147-54]. Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen liegen dazu nicht vor und es handelt sich bei der subkutanen Injektion um einen „off-label Gebrauch“, worüber die Patienten aufgeklärt werden müssen. Allerdings ist auf Patientenseite die Akzeptanz einer subkutanen Injektion besser als bei intramuskulärer Injektion.

Empfehlung 25

Nach einer parenteralen Hydrokortisoninjektion und auch nach Gabe von Prednison oder Prednisolon Suppositorien sollte eine ärztliche Vorstellung erfolgen.

Nebennierenkrise

Nebennierenkrisen treten mit einer Häufigkeit von ca. 5-8 Nebennierenkrisen pro 100 Patientenjahren auf. Patienten*innen mit Salz-verlierendem AGS sind stärker gefährdet als Patienten*innen mit einfach virilisierendem AGS.

Typische Triggersituationen sind fieberhafte Infektionserkrankungen, wobei eine Gastroenteritis die häufigste Ursache darstellt. Am häufigsten treten Nebennierenkrisen im Kleinkind- und Grundschulalter auf sowie im Alter zwischen 20 und 25 Jahren.

Zur Therapie der Nebennierenkrise sowie zur perioperativen Hydrokortisontherapie wird auf die AWMF Leitlinie zur Primären Nebenniereninsuffizienz im Kindes- und Jugendalter (AWMF-Nr. 174-011) verwiesen.

Therapie nicht-klassisches AGS

Statement 1

Prinzipiell orientiert sich die Behandlung des nicht-klassischen AGS an der klinischen Symptomatik. Eine Behandlungsindikation mit Glukokortikoiden ergibt sich im Kindesalter bei signifikanter Entwicklungsbeschleunigung und Akzeleration des Knochenalters und dadurch später drohendem Kleinwuchs oder bei Auftreten einer Pseudopubertas praecox. Normalerweise liegen die Hydrokortison Dosen bei der Behandlung des nicht-klassischen AGS unter denen des klassischen AGS (im Bereich zwischen 5 – 7,5 mg/m²/Tag), wobei auch beim nicht-klassischen AGS die

Hydrokortison-Dosis individualisiert angepasst werden muss und eine Übertherapie vermieden werden sollte.

Empfehlung 26

Die Vor- und Nachteile einer Glukokortikoidtherapie bei nicht-klassischem AGS (Gefahr der Nebenniereninsuffizienz nach Langzeit-Glukokortikoid-Therapie, regelmäßige medizinische Kontrollen) sollen mit Eltern und Patienten*innen besprochen werden.

Empfehlung 27

Bei Glukokortikoidtherapie und bei Patienten*innen mit suboptimalem Kortisolanstieg im ACTH-Test soll auch bei nicht-klassischem AGS ein Notfallausweis ausgestellt werden.

Empfehlung 28

Bei suboptimalem Kortisol-Anstieg im ACTH-Test sollte die Empfehlung zur Hydrokortison-Stressdosis ausgesprochen werden.

Statement 2

Bei jugendlichen Mädchen mit nicht klassischem AGS kann sich durch Hirsutismus, unregelmäßige Zyklen und PCO-Syndrom ähnlichem Bild eine Behandlungsindikation mit Glukokortikoiden und/oder antiandrogenen Substanzen ergeben.

Empfehlung 29

Wenn einmal eine Therapie begonnen worden ist, sollte zu gegebenem Zeitpunkt bei klinischer Beschwerdefreiheit auch ein Therapieauslassversuch geplant werden.

Bei Patientinnen mit nicht klassischem AGS und primär hirsutistischen Beschwerden stellt die Glukokortikoidtherapie nur eine von mehreren Behandlungsmöglichkeiten dar:

Empfehlung 30

Alternative Behandlungskonzepte können beim nicht-klassischen AGS auch antiandrogene orale Kontrazeptiva, verschiedene antiandrogene Substanzen, topische Therapeutika oder eine rein kosmetische Therapie darstellen.

Therapieüberwachung bei klassischem AGS

Zur adäquaten Therapie gehört eine engmaschige Therapieüberwachung alle 3 bis 6 Monate, da es bei der Behandlung mit Glukokortikoiden leicht zu einer Über- oder Unterbehandlung

kommen kann. Laborchemisch stehen unterschiedliche Methoden zur Therapieüberwachung zur Verfügung:

- standardisierte Blutentnahme, idealerweise morgens mit Bestimmung von 17OHP, Androstendion, Testosteron, wobei keine komplette Suppression von 17OHP angestrebt wird.
- 17OHP in Speichel oder Trockenblut (Filterpapier).
- Harnsteroidmetabolom-Analyse im 24h-Sammelurin (Spontanurin, wenn Sammeln nicht möglich, z.B. Säugling) mittels GC-MS
- Elektrolyte, Renin oder Plasma-Renin-Aktivität zur Beurteilung der Fludrokortison-Dosis, wobei eine Suppression vermieden werden sollte, um keinen iatrogenen Hypertonus zu induzieren. Daher wird für Renin als Zielbereich der obere Normbereich angestrebt.

Statement 3

Zur Therapieüberwachung stehen verschiedene klinische Parameter zur Verfügung: Dabei stehen im Kindes- und Jugendalter das Wachstum, das Gewicht, der Blutdruck und die altersentsprechende Entwicklung und Knochenreifung im Vordergrund.

Empfehlung 31

Alle Kinder mit AGS sollen im ersten Lebensjahr alle 3 Monate, im zweiten Lebensjahr alle vier Monate und danach alle 4-6 Monate in einem Zentrum mit einem Kinderendokrinologen*in vorgestellt werden und dabei sollen Größe, Gewicht und Blutdruck exakt bestimmt werden. Eine 24h-Blutdruckmessung kann einmal jährlich und sollte bei ambulant erhöhtem Blutdruck durchgeführt werden.

Empfehlung 32

Ab dem Alter von zwei bis drei Jahren sollte bei perzentilenkreuzendem Wachstum oder bei vorzeitiger Pubertätsentwicklung das Knochenalter bestimmt werden. Das Knochenalter spiegelt die biologische Reifung wider. In einigen kinderendokrinologischen Zentren erfolgt die Knochenalterbestimmung auch jährlich.

Empfehlung 33

Bei überdurchschnittlicher Wachstumsgeschwindigkeit sollte eine Hydrokortison-Unterdosierung ausgeschlossen werden, eine unterdurchschnittliche Wachstumsgeschwindigkeit sollte Anlass zur Überprüfung einer evtl. zu hohen Hydrokortison-Dosis geben.

Statement 4

Ein erhöhter Blutdruck sollte Anlass zur Überprüfung der Fludrokortison-Dosis sein.

Empfehlung 34

Prinzipiell sollen Kinder und Jugendliche mit AGS in kinderendokrinologischen Zentren mit entsprechender Expertise betreut werden. Eine interdisziplinäre Betreuung durch Kinderendokrinologen*innen, Psychologen*innen, Humangenetiker*innen, Sozialarbeiter*innen, Pädagogen*innen sowie bei Bedarf auch durch Chirurgen*innen, Urologen*innen oder Gynäkologen*innen sollte gewährleistet sein. In schwierigen Fällen sollte die Möglichkeit für entsprechende interdisziplinäre Fallkonferenzen bestehen.

Empfehlung 35

Die Eltern und die Patienten*innen sollen regelmäßig zur Erkrankung und Therapie und zur Prävention von Nebennierenkrisen geschult werden. Transitionssprechstunden sollten etabliert sein.

Empfehlung 36

Laboranalysen sollen in einem kinderendokrinologischen Labor erfolgen, das die Untersuchungen gemäß des „EU COST Standards“ [Kulle A, Eur J Endocrinol 2017; 176(5): P1-P9] durchführt.

Operative Eingriffe am Urogenitalsystem

Da bei XX-Individuen mit AGS ein weiblicher Karyotyp mit intaktem inneren weiblichen Genitale (Uterus, Tuben, Ovarien) vorliegt und bei guter medikamentöser Einstellung zudem Fertilität gegeben ist, erfolgt in aller Regel eine weibliche Geschlechtszuordnung. Der gemeinsame Sinus urogenitalis wird vor diesem Hintergrund als eine zu korrigierende Fehlbildung durch den adrenal bedingten Androgeneinfluss gewertet. Allgemein wurde bislang die operative Trennung von Harn- und Geschlechtstrakt (Trennung von Harnröhre und Vagina) in den ersten beiden Lebensjahren empfohlen und als medizinisch indiziert angesehen. Die Indikation zur Operation wird aktuell jedoch kontrovers diskutiert. Zum optimalen Zeitpunkt der Operation bei stark virilisierten Mädchen (Prader Stadium 3 oder höher) mit 21-Hydroxylase-Mangel liegen zurzeit keine Studien vor. Eine ausreichende Erfahrung des Operateurs bzw. der Operateurin spielt für das Operationsergebnis aber eine entscheidende Rolle. Verwendete Operationstechniken sind je nach Befund regionale Lappenplastiken, die Mobilisierung des Sinus urogenitalis, lokale Schwenklappen (bei distaler Vaginalstenose) und die partielle Resektion der Corpora cavernosa bei Klitoromegalie. Nach Expertenmeinung bietet eine frühe Operation möglicherweise im ersten Lebensjahr Vorteile, da das Genitalgewebe durch den Einfluss der erhöhten Steroidhormone noch elastischer ist. Bisherige Untersuchungen zeigen,

dass operierte Patientinnen mit AGS mit der durchgeführten Operation größtenteils zufrieden sind [Almasri et al JCEM 2018;103:4089-4096], dennoch stellen die vaginale Re-Stenose und eine verminderte Empfindsamkeit der Klitoris potentielle Nebenwirkungen der Operation dar und sollten mit der Familie bei der Planung der angewendeten Operationstechnik diskutiert werden.

Welchen Einfluss eine frühe oder späte feminisierende Operation oder gar keine Operation auf die psychosexuelle Entwicklung der Patienten hat, ist bisher nicht untersucht.

Am 25.03.2021 hat der Deutsche Bundestag das Gesetz zum Schutz von Kindern mit Varianten der Geschlechtsentwicklung (§1631e Bürgerliches Gesetzbuch) beschlossen: danach können die Eltern nicht mehr alleine in operative Eingriffe an den inneren oder äußeren Geschlechtsmerkmalen des nicht einwilligungsfähigen Kindes mit einer Variante der Geschlechtsentwicklung einwilligen, wenn der Eingriff bis zu einer selbstbestimmten Entscheidung des Kindes aufgeschoben werden kann. Die Einwilligung erfordert eine Genehmigung des Familiengerichtes, das seine Entscheidung auf Grund einer Stellungnahme einer interdisziplinären Kommission trifft. Der interdisziplinären Kommission gehören der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin, eine weitere ärztliche Person, eine Person mit psychologischer, kinder- und jugendpsychotherapeutischer oder kinder- und jugendpsychiatrischer Berufsqualifikation und eine in Ethik ausgebildete Person an. Die ärztlichen Kommissionsmitglieder müssen unterschiedliche kinderheilkundliche Spezialisierungen aufweisen und dürfen nicht in derselben Einrichtung beschäftigt sein, darunter muss ein/e Facharzt*ärztin für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Kinderendokrinologie und –diabetologie sein. Alle Kommissionsmitglieder müssen Erfahrung im Umgang mit Kindern mit Varianten der Geschlechtsentwicklung haben.

Die befürwortende Stellungnahme der interdisziplinären Kommission muss folgende Mindestanforderungen enthalten:

- Bezeichnung der Kommissionsmitglieder und Informationen zu ihrer Befähigung
- Alter des Kindes, Angabe zur Variante der Geschlechtsentwicklung
- Bezeichnung des geplanten Eingriffs und die Indikation dafür
- Gründe für die Befürwortung des Eingriffs durch die Kommission unter Berücksichtigung des Kindeswohls. Diskussion der Risiken des Eingriffs, Risiken einer Alternativbehandlung oder befürchtete Risiken bei Verzicht auf den Eingriff bzw. bei Verschiebung des Eingriffs bis zum Alter, in dem eine selbstbestimmte Entscheidungsfähigkeit gegeben ist.
- Dokumentation der Aufklärung und Beratung der Eltern zum Umgang mit Varianten der Geschlechtsentwicklung inklusive der Option der Peer-Beratung.
- Ausführung, ob die Peer-Beratungsperson die befürwortende Stellungnahme mitträgt, wenn die Peer-Beratungsperson auf Wunsch der Eltern von der Kommission beteiligt wurde.
- Ausführung, inwieweit das Kind in der Lage ist, sich eine Meinung zu bilden und zu äußern, ob es über den geplanten Eingriff und andere mögliche Lebensweisen mit dieser Variante der

Geschlechtsentwicklung aufgeklärt und beraten wurde und ob der geplante Eingriff seinem Willen entspricht.

Die Stellungnahme muss von allen Mitgliedern der interdisziplinären Kommission unterschrieben sein.

Empfehlung 37

Die Entscheidung für oder gegen eine Operation zur Anpassung der äußeren Genitalien an das chromosomale und gonadale weibliche Geschlecht eines 46,XX-Kindes mit AGS vor dessen Entscheidungsfähigkeit sollte in der konkreten Situation des Kindes und seiner Familie und seiner psychosozialen Situation gemeinsam mit der Familie entschieden werden. Die rechtlichen Vorgaben sehen eine familiengerichtliche Genehmigung für eine Operation vor. Die familiengerichtliche Genehmigung kann in einem vereinfachten rein schriftlichem Verfahren erteilt werden, wenn eine interdisziplinäre Kommission aus betreuendem Arzt*Ärztin, Kinderendokrinologen*in, einer Person mit psychologischer/kinder- und jugendpsychotherapeutischer oder kinder- und jugendpsychiatrischer Qualifikation und einer in Ethik aus-, weiter- oder fortgebildete Person ein befürwortendes Votum vorlegen. (Die ärztlichen Kommissionsmitglieder müssen unterschiedliche kinderheilkundliche Spezialisierungen aufweisen, dürfen nicht an derselben Einrichtung beschäftigt sein und es muss ein Kinderendokrinologe*in vertreten sein. Sämtliche Kommissionsmitglieder müssen Erfahrung im Umgang mit Kindern mit Varianten der Geschlechtsentwicklung haben).

Wenn operative Maßnahmen erfolgen, sollen diese nur durch qualifizierte Operateure*innen durchgeführt werden, die mit einem Kompetenzzentrum zusammenarbeiten.

Empfehlung 38

In den Entscheidungsprozess sollen Eltern, Kinderendokrinologe*in, Kinderurologe*in bzw. Kinderchirurg*in und Kinderpsychologe*in involviert sein. Eine Peer-Beratung sollte den Eltern angeboten werden.

Empfehlung 39

Wenn bei höherem Virilisierungsgrad eine Entscheidung gegen einen feminisierenden operativen Eingriff getroffen wird, sollten das Kind und die Eltern ebenfalls psychologisch begleitet werden und nicht nur, wenn die Entscheidung für eine Operation gefallen ist. Für die Begleitung sollte ein in der Thematik erfahrener Psychologe*in zur Verfügung stehen.

Empfehlung 40

Nach einem operativen Eingriff wird eine langfristige chirurgische Nachbetreuung empfohlen.

Im Jugendalter sollte bei allen XX-Individuen eine gynäkologische Untersuchung erfolgen. Der Zeitpunkt und ob eine solche Untersuchung in einer Kurznarkose erfolgen soll, muss individuell entschieden werden und hängt von der psychosexuellen Reife der Patientin ab.

Komplikationen

Zu den akuten Komplikationen zählen die lebensbedrohliche Addison- und Salzverlustkrise, die bei im Verhältnis zum aktuellen Glukokortikoidbedarf unzureichender Gluko- und Mineralokortikoid-Substitution auftreten. Für solche Fälle soll jeder Patient im Besitz eines Notfallausweises sein.

Empfehlung 41

Menschen mit AGS und deren Bezugspersonen sollen in die notfallmäßige Hydrokortison-Injektion eingewiesen werden (siehe auch Abschnitt „Stressbehandlung“ und „Nebennierenkrise“).

Zu den chronischen Komplikationen zählen vor allem metabolische (Übergewicht/Adipositas, Insulinresistenz) und kardiovaskuläre (Hypertonus, Dyslipidämie) Erkrankungen, sowie Osteopenie/Osteoporose als potentielle Folgen der Langzeit-Glukokortikoidtherapie.

Eine der häufigsten Komplikationen des AGS im Erwachsenenalter ist eine verminderte Fertilität sowohl bei Frauen als auch bei Männern. Die Fertilität ist insbesondere beim klassischen 21-Hydroxylasemangel mit Salzverlust reduziert. In der Literatur schwanken die Fertilitätsraten bei Frauen mit klassischem AGS zwischen 7 und 90%. Dieses liegt u.a. am weiblichen Genitalstatus nach operativer Korrektur, einer persistierenden Hyperandrogenämie oder der Entwicklung polyzystischer Ovarien. Bei guter Einstellung kann auch eine der Normalbevölkerung vergleichbare Fertilität erzielt werden!

Bei Frauen mit schlechter medikamentöser Einstellung kann eine Erhöhung der adrenalen Androgene und Progestagene zu Zyklusstörungen und multiplen Ovarialzysten führen. Neben den hormonellen Ursachen sind auch psychologische Faktoren sowie Komplikationen der Genitalchirurgie mögliche Ursachen einer verminderten Fertilität.

Bei Männern sind die testikulären adrenalen Resttumore (TART) als die häufigste Ursache der Infertilität zu sehen. Die Prävalenz liegt bei 30% – 95%. Diese gutartigen Tumore können bereits im Kindesalter nachgewiesen werden. Aufgrund ihrer Lage im Rete testis sind sie jedoch bis zu einer Größe von 2 cm nicht gut zu palpieren, deswegen empfiehlt sich das

jährliche Screening per Ultraschall ab dem Pubertätsbeginn. Bei schlechter AGS-Einstellung kann auch schon ein sonographisches Screening vor dem Pubertätsbeginn sinnvoll sein.

Empfehlung 42

Bei Jungen mit klassischem AGS sollte ab dem Pubertätsbeginn ein jährliches Screening auf testikuläre adrenale Resttumore (TART) per Ultraschall durchgeführt werden.

Durch die zentrale Lage der Tumore kommt es im Laufe der Jahre zu einer obstruktiven Azoospermie. Die genaue Ätiologie der Tumore ist noch nicht bekannt, man nimmt aber an, dass das Wachstum der Tumore stimuliert wird durch eine Erhöhung des ACTH bei schlecht eingestellten Patienten.

Empfehlung 43

Bei vorhandenen Tumoren (TART) sollte die medikamentöse Behandlung engmaschig kontrolliert und optimiert werden.

Empfehlung 44

Bei bestehenden Tumoren (TART) sollte eine Spermienanalyse (Spermiogramm) sobald möglich angeboten werden und ggf. die Möglichkeit der Kryokonservation von Spermien in Betracht gezogen werden.

Empfehlung 45

Bei Frauen sind ovarielle adrenale Resttumoren sehr selten. Ein Screening ist nicht zu empfehlen.

Weitere Ursachen für eine Infertilität beim Mann sind ein hypogonadotroper Hypogonadismus bei schlechter medikamentöser Einstellung.

Transition

Eine geregelte Übergabe an einen Erwachsenen-Endokrinologen ist für Menschen mit AGS unabdingbar. Gemeinsame Übergabesprechstunden zwischen pädiatrischen und internistischen Endokrinologen*in haben sich bewährt. Die primären Ziele der Erwachsenenendokrinologie sind die Vermeidung von Addison-Krisen und von Morbidität infolge Übertherapie (Gewichts- und Blutdruckprobleme bis zum metabolischen Syndrom, Osteoporose), sowie der Erhalt der Fertilität, eine befriedigende Sexualfunktion und gute

Lebensqualität. Die Dauerbehandlung darf nicht unterbrochen oder gar abgebrochen werden. Detaillierte und wiederholte Instruktionen der Patienten sind erforderlich, damit diese bei Fieberanstieg, Infektbeginn oder akut auftretenden sonstigen Stress-Situationen die erforderliche Dosiserhöhung sofort und selbständig vornehmen können.

Empfehlung 46

Die Therapie soll beim AGS lebenslang fortgeführt werden. Sie soll konsequent bei beiden Geschlechtern fortgesetzt werden zur Vermeidung von Zyklusstörungen, Fertilitätsproblemen oder dem Auftreten von Nebennieren- oder Hodentumoren (TART = testikuläre adrenale Resttumore) und zur Vermeidung von potentiell lebensbedrohlichen Nebennierenkrisen.

Empfehlung 47

Im Rahmen der Transition sollte auch eine humangenetische Beratung für den Patienten stattfinden, da im Säuglingsalter meist die Eltern beraten wurden.

Personelle Ausstattung

Empfehlung 48

Diagnostik und Therapie des AGS sollten in der Behandlung des AGS erfahrenen Zentren mit dem Schwerpunkt Kinderendokrinologie erfolgen. Dort sollten nach Möglichkeit zwei spezialisierte Kinderendokrinologen*innen vorhanden sein, um Abwesenheitsvertretungen sicherzustellen. Bei entsprechender Expertise kann die Langzeit-Betreuung auch beim niedergelassenen Kinderendokrinologen*in erfolgen.

Empfehlung 49

Ein spezielles pädiatrisch-endokrinologisches Labor mit etablierten pädiatrischen Referenzwerten oder eine Kooperation mit einem äquivalenten Labor sollte nachgewiesen sein.

Empfehlung 50

Das Behandlungszentrum sollte sowohl eine stationäre als auch ambulante Betreuungs- und Behandlungsmöglichkeit vorhalten. Das Zentrum sollte zudem die Möglichkeit der interdisziplinären Versorgung mit bestehenden Kooperationen mit in Genitalchirurgie erfahrenen Kinderchirurgen*innen / Kinderurologen*innen, Kinderpsychologen*innen, Psychotherapeuten*innen, klinischen Sozialarbeitern*innen, Erwachsenenendokrinologen*innen und Humangenetikern*innen anbieten.

Empfehlung 51

Pro 100 Patienten mit AGS sollten in kinderendokrinologischen Zentren 1,0 VK Stellen an Kinderendokrinologen*innen vorhanden sein.

Psychologische Aspekte

Studien zum Geschlechtsrollenverhalten, zur Geschlechtsidentität und zur sexuellen Orientierung sowie deren Störungen bei klassischem 21-Hydroxylasemangel sind nur sehr begrenzt vorhanden. In Ländern mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten berichten bis zu 5% der 46,XX-Frauen und bis zu 12% der 46,XX-Männer mit klassischem 21-Hydroxylasemangel über Probleme mit der Geschlechtsidentität. Dabei scheint es jedoch keine Korrelation zwischen dem Schweregrad des genitalen Phänotyps und dem Vorhandensein von Problemen zu geben.

Statement 5

Wichtig ist, dass sich das behandelnde Team der potentiellen psychologischen Problematik bewusst ist und für die Bearbeitung der Probleme ein hierin erfahrener Psychologe*in zur Verfügung steht.

Patientenorganisation

Für den Informations- und Erfahrungsaustausch von Eltern und Patienten*innen gibt es national sowie international gut organisierte AGS Patientenorganisationen - in Deutschland: www.ags-initiative.de, im Ausland zum Beispiel in den Niederlanden www.adrenals.eu, in Österreich www.ags-oesterreich.at, der Schweiz www.ags-initiative.ch oder in Großbritannien: www.livingwithcah.com oder in den USA: www.caresfoundation.org).

Die deutsche AGS-Eltern- und Patienteninitiative ist ein gemeinnütziger eingetragener Verein. Es finden sowohl regionale als auch überregionale Treffen statt, in deren Rahmen z.B. auch der Umgang mit der Notfallmedikation geübt wird. Die Initiative hat auch für die Patienten*innen gut verständliches Informationsmaterial erarbeitet, das im Rahmen von medizinischen Erstgesprächen als hilfreiche schriftliche Zusammenfassung verwendet werden kann. Außerdem werden von der AGS Initiative auch Notfallausweise und AGS-Gesundheitspässe zur Verfügung gestellt.

Literatur

Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Nov 1;103(11):4043-4088.