



**Endokrinologische
Therapien**

**Das Adrenogenitale
Syndrom vom Typ des
21-Hydroxylasemangels**

von Felix G. Riepe

Herausgeber:
P. M. Holterhus
R. Schmedemann

Impressum

Herausgeber: Prof. Dr. P. M. Holterhus, Dr. R. Schmedemann

Copyright: Herausgeber, alle Rechte vorbehalten

Gesamtherstellung: biomedpark Medien GmbH
Sofienstr. 5–7, 69115 Heidelberg
Tel. 06221/168808
www.biomedpark.de

ISBN-Nr.: 978-3-00-033942-4

1. Auflage, Heidelberg 2011

Endokrinologische Therapie

**Das Adrenogenitale
Syndrom
vom Typ des
21-Hydroxylasemangels**

F. G. Riepe

**Herausgeber:
P. M. Holterhus
R. Schmedemann**

Vorwort zur Reihe „Endokrinologische Therapie“

Die Faszination des Faches Endokrinologie leitet sich vielfach von der eindrucksvollen Logik normaler und beeinträchtigter hormoneller Regelkreise als Erklärungsmodell für die normale Entwicklung und Homöostase sowie für klinische Krankheitsbilder ab. Diese Tatsache wurde durch die Forschungen zu den molekularen Grundlagen endokriner Erkrankungen, z.B. den Steroidbiosynthesestörungen, noch verstärkt. Es ist daher nicht verwunderlich, dass endokrinologische Lehrbücher vielfach auf den pathophysiologischen Grundlagen und die darauf aufbauende Diagnostik fokussieren. Im Gegensatz dazu finden sich nur selten und häufig nur kurz und unzusammenhängend klare Aussagen zur endokrinologischen Therapie und Verlaufskontrolle. Diese Tatsache ist auch beeinflusst durch die ethischen und strukturellen Schwierigkeiten, aussagekräftige Studien als Basis evidenzbasierter Therapieempfehlungen für endokrinologisch erkrankte Kinder durchzuführen. Die klinische Erfahrung spielt daher in der pädiatrischen Endokrinologie historisch und aktuell eine ganz besondere Rolle.

Das vorliegende Büchlein wagt es, nach einer kompakten Einleitung seinen inhaltlichen Schwerpunkt auf die Therapie und die Verlaufskontrolle des Adrenogenitalen Syndroms beim 21-Hydroxylasemangel zu legen. Mit Herrn PD Dr. Felix Riepe konnte ein national und international klinisch wie wissenschaftlich ausgewiesener Fachexperte auf dem Gebiet der Erkrankungen der Nebenniere gewonnen werden. Während seiner Ausbildung war er langjähriger Schüler von Herrn Prof. Dr. Wolfgang Sippell, der bis 2006 den Bereich für Kinderendokrinologie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel geleitet hat. Seit 2006 ist Herr Riepe Oberarzt der Klinik für Allgemeine Pädiatrie in Kiel mit Schwerpunkt im Bereich Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. Sein besonderes Interesse galt und gilt der klinischen Versorgung von Kindern mit dem gesamten Spektrum von Steroidbiosynthesestörungen, insbesondere dem 21-Hydroxylasemangel, und von Kindern mit Salzverlustsyndromen. Diese Tätigkeit ist eingebunden in die Erforschung der hormonellen und molekularen Grundlagen für Diagnostik und Therapiekontrolle. Im vorliegenden Büchlein sollen die klinischen Erfahrungen, aktuelle Literaturdaten sowie Ergebnisse laufender Forschungen zu einem praktischen Kurzkompodium zusammenfließen.

Vorwort

Die Behandlung von Kindern mit Adrenogenitalem Syndrom (AGS) ist eine große Herausforderung. Die Schwierigkeiten der Therapie bestehen darin, die Balance zwischen unregulierter eigenständiger Steroidsynthese der Nebenniere einerseits und exogener Suppression der adrenalen Funktion andererseits zu halten. Obwohl seit 1950 AGS-Patienten mit Glukokortikoiden behandelt werden, gibt es kaum sichere Daten, aus denen sich die beste medikamentöse und chirurgische Therapie ableiten ließe. Das vorliegende Kompendium zur Beschreibung der Therapie des Adrenogenitalen Syndroms vom Typ des 21-Hydroxylasemangels schildert daher nur eine von vielen möglichen Varianten der Herangehensweise. Es stellt vielfach das „Kieler Konzept“ der AGS-Therapie dar, das ursprünglich von Wolfgang Sippell begründet wurde, zwischenzeitlich weiter entwickelt wurde, und auf nunmehr über 30 Jahren klinisch-pädiatrisch-endokrinologischer Erfahrung beruht. Das Buch konzentriert sich auf die besonderen Belange der medikamentösen Therapie. Weiterführende Aussagen zu Operationsindikationen, Operationsverfahren oder eine umfassende Beschreibung der psychologischen Betreuung von AGS-Patienten sind nicht im Fokus dieser Darstellung.

Felix G. Riepe

Wichtiger Hinweis:

Die in diesem Buch aufgeführten Angaben zur Medikation wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können Herausgeber, Autor und Verlag keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. In jedem Fall und insbesondere auch bei Abweichungen von den Empfehlungen erfolgen das therapeutische Vorgehen und auch die Verschreibung von Medikamenten in eigener Verantwortung des Arztes.

Inhaltsverzeichnis

1. Grundlagen	
1.1 Adrenale Steroidsynthese und Metabolismus.....	6
1.2 Pathophysiologie des 21-Hydroxylasemangels.....	8
1.3 Klinik des 21-Hydroxylasemangels.....	8
1.4 Genetik des 21-Hydroxylasemangels.....	10
1.5 Diagnostik des 21-Hydroxylasemangels.....	11
2. Therapie des 21-Hydroxylasemangels	
2.1 Therapie des klassischen AGS.....	12
2.1.1 <i>Therapie beim Neugeborenen und Säugling bis zum 6. Lebensmonat.....</i>	12
2.1.2 <i>Therapie vom 6. Lebensmonat bis zum Abschluss des Längenwachstums.....</i>	14
2.1.3 <i>Therapie nach Abschluss des Längenwachstums.....</i>	14
2.2 Therapie bei nicht klassischem/late-onset AGS..	16
2.3 Besondere Therapiesituationen.....	17
2.3.1 <i>Notfalltherapie zur Vermeidung von Addisonkrisen.....</i>	17
2.3.2 <i>Perioperative Hydrocortisontherapie zur Krisenprophylaxe.....</i>	18
2.3.3 <i>Therapie der manifesten Addisonkrise / Salzverlustkrise.....</i>	19
2.4 Therapiemonitoring.....	20
2.4.1 <i>Klinische Kontrollparameter.....</i>	21
2.4.2 <i>Radiologische Kontrollparameter.....</i>	21
2.4.3 <i>Laborchemische Kontrollparameter.....</i>	22
2.5 Chirurgische Aspekte.....	24
2.6 Psychologische Aspekte.....	25
2.7 Experimentelle Therapien.....	26
2.7.1 <i>Pränatale Therapie.....</i>	26
2.7.2 <i>Retardiertes Hydrocortison.....</i>	27
2.7.3 <i>Kontinuierliche subkutane Hydrocortisontherapie.....</i>	27
2.7.4 <i>Erweiterte medikamentöse Therapie.....</i>	27
3. Prognose.....	29
4. Literatur.....	30
5. Dosistabellen.....	38

Der Begriff Adrenogenitales Syndrom (AGS) beschreibt eine Gruppe genetisch bedingter Störungen der Steroidbiosynthese der Nebennierenrinde, deren gemeinsame Endstrecke die Einschränkung bzw. das Fehlen der Synthese von Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden ist. Durch vermehrte oder verminderte Synthese von Androgenen sind AGS-Formen zum Teil auch mit einer Störung der Geschlechtsentwicklung (DSD, Disorder of Sex Development) assoziiert. Die Stimulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Regelkreises führt zu einer adrenalen Hyperplasie mit gesteigerter, jedoch bezüglich der Endprodukte (Cortisol, Aldosteron) insuffizienter Hormonsynthese. Dieses beschreibt die englischsprachige Bezeichnung der Erkrankung, ‚congenital adrenal hyperplasia‘ (1, 2).

Die Synthesedefekte führen entweder durch eine im Nebenschluss beschrittene vermehrte Androgensynthese zur prä- und postnatalen Virilisierung bei Mädchen oder aufgrund einer unzureichenden Synthese von adrenalen und gonadalen Sexualsteroiden zu einer verminderten Virilisierung bei männlichem Kerngeschlecht bzw. zur Störung der Pubertätsentwicklung bei beiden Geschlechtern. Bei über 95% der adrenalen Steroidbiosynthesestörungen handelt es sich um eine Störung des Enzyms 21-Hydroxylase. Das vorliegende Therapiehandbuch konzentriert sich auf diese Form des AGS.

1. Grundlagen

1.1 Adrenale Steroidsynthese und Metabolismus

Grundsubstanz der Steroidbiosynthese ist Cholesterin. Durch mehrere Reaktionen, welche durch Enzyme aus der Gruppe der Zytochrom-P450-Enzyme (20,22-Desmolase (P450SCC), 17-Hydroxylase (P450C17), 21-Hydroxylase (P450C21), 11 β -Hydroxylase (P450C11), Aldosteronsynthese (P450AS)) und der Kurzketten-Dehydrogenasen (3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ II (3 β HSD2)) katalysiert werden, entsteht in der Zona glomerulosa Aldosteron als wirksamstes Mineralokortikoid, in der Zona fasciculata Cortisol als aktivstes Glukokortikoid, und Androstendion in der Zona reticularis, welche sich zum Zeitpunkt der Adrenarche histologisch demarkiert (Abbildung 1).

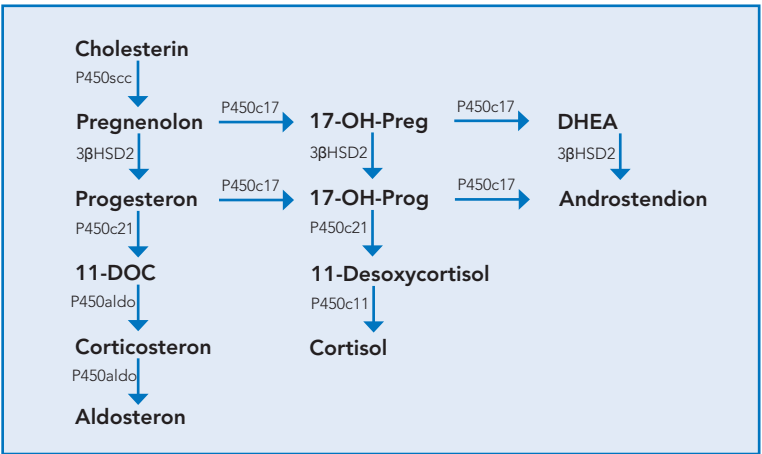


Abb. 1: Schematische Darstellung der adrenalen Steroidbiosynthese.

11-DOC=11-Desoxycorticosteron, 17-OH-Preg=17-Hydroxypregnenolon, 17-OH-Prog=17-Hydroxyprogesteron, DHEA=Dehydroepiandrosteron. Namen der Enzyme siehe Text.

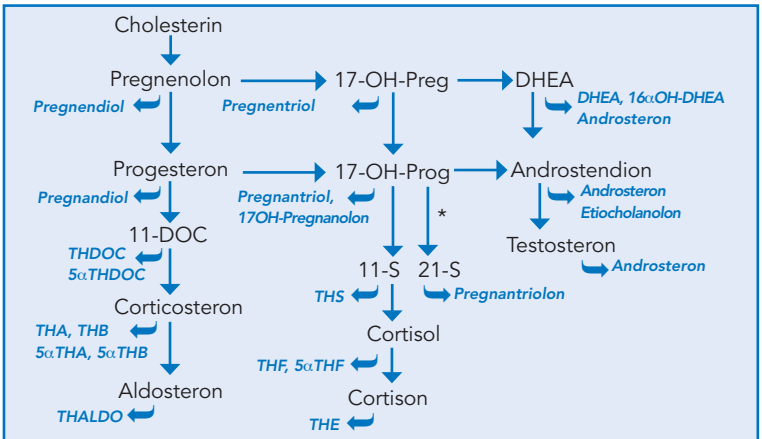


Abb. 2: Schematische Darstellung des Metabolismus adrenaler und gonadaler Steroide, Steroide und Präkursoren.

11-DOC=11-Desoxycorticosteron, 17-OH-Preg=17-Hydroxypregnenolon, 17-OH-Prog=17-Hydroxyprogesteron, 11-S=11-Desoxycortisol, 21-S=21-Desoxycortisol, DHEA=Dehydroepiandrosteron. Urinmetabolite: THDOC=Tetrahydro-11-desoxycorticosteron, 5αTHDOC=5α-Tetrahydro-11-desoxycorticosteron, THA=Tetrahydro-11-dehydrocorticosteron, THB=Tetrahydrocorticosteron, 5αTHA=5α-Tetrahydro-11-dehydrocorticosteron, 5αTHB=5α-Tetrahydrocorticosteron, THALDO=Tetrahydroaldosteron, THS=Tetrahydro-11-desoxycortisol, THF=Tetrahydrocortisol, 5αTHF=5α-Tetrahydrocortisol, THE=Tetrahydrocortisol, 16α-DHEA=16α-Hydroxydehydroepiandrosteron.

* alternativer Stoffwechselweg bei 21-Hydroxylasemangel.

Steroide werden durch Hydroxylierungen, Sulfatierungen oder Glucuronidierungen hepatisch inaktiviert. Hierdurch werden die lipophilen Substanzen besser wasserlöslich und können über die Nieren ausgeschieden werden. Ein kleiner Anteil der zirkulierenden Steroide findet sich unverändert im Urin wieder (Abbildung 2).

1.2 Pathophysiologie des 21-Hydroxylasemangels

Die Hydroxylierung von 17-Hydroxyprogesteron zu 11-Desoxycortisol in der Glukokortikoidbiosynthese und die Umwandlung von Progesteron zu 11-Desoxycorticosteron in der Mineralokortikoidbiosynthese werden durch das Enzym 21-Hydroxylase katalysiert (Abbildung 1). Somit führt ein Mangel an 21-Hydroxylase zur Einschränkung der Synthese von Cortisol und Aldosteron. Die verbliebene Restaktivität der veränderten 21-Hydroxylase entscheidet über den klinischen Schweregrad des Cortisol- und Aldosteronmangels.

Die unzureichende Cortisolbiosynthese führt zur Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Regelkreises. Die vermehrte Bildung und Freisetzung von CRH und ACTH führt zur adrenalen Hyperplasie und zum Anstau der proximal des Enzymdefektes entstehenden Präkursoren. Diese werden vermehrt in die adrenale Androgensynthese eingeschleust, wodurch es bereits pränatal zur gesteigerten Synthese adrenaler Androgene kommt.

Durch eine unzureichende Synthese von Aldosteron kommt es zur Aktivierung des Renin-Angiotensin Systems, worüber die insuffiziente Hormonsynthese der Nebennierenrinde weiter stimuliert wird.

1.3 Klinik des 21-Hydroxylasemangels

Das klinische Bild des 21-Hydroxylasemangels stellt ein Kontinuum zwischen klassischem AGS mit Salzverlust und nicht klassischem/late-onset AGS dar (3, 4).

Das klassische AGS ist charakterisiert durch die pränatale Virilisierung bei Mädchen. Es kann mit oder ohne einen klinisch relevanten Salzverlust auftreten. Die Virilisierung der äußeren Geschlechtsorgane beim Mädchen wird nach Prader in fünf Schweregrade eingeteilt (Abbildung 3) (5). Das innere Genitale ist stets weiblich. Liegt ein Salz-verlierendes

AGS vor, so kommt es in der Neonatalphase zu einem lebensbedrohlichen Salzverlust. Die Neugeborenen zeigen eine Trinkschwäche, Erbrechen und eine zunehmende Apathie.

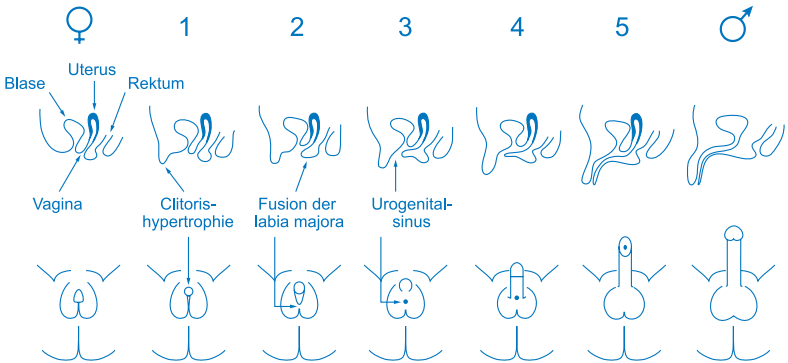


Abb. 3: Schematische Darstellung des Grades der genitalen Virilisierung nach Prader (5, 6) Erika Heil, art for biomed

Bei Mädchen mit unbehandeltem AGS entwickelt sich postpartal eine heterosexuelle Pseudopubertas praecox. Es besteht eine primäre Amenorrhoe. Unbehandelte Jungen entwickeln eine isosexuelle Pseudopubertas praecox. Der Androgenexzess führt bei beiden Geschlechtern zur Skeletalalterakzeleration und langfristig zum Kleinwuchs. Bei unzureichender Therapie besteht lebenslang die Gefahr, eine Salzverlustkrise oder eine Addison-Krise zu erleiden.

Beim nicht klassischen/late-onset 21-Hydroxylasemangel kommt es nicht zur pränatalen Virilisierung. Die Ursache des nicht klassischen 21-Hydroxylasemangels ist ein milder Enzymdefekt, der klinisch bis in das Schulalter oder das junge Erwachsenenalter ohne Symptome bleiben kann. Klinische Zeichen können eine prämatüre Pubarche, Akne und ein relativer Hochwuchs bei akzeleriertem Knochenalter sein. Manche Patientinnen fallen erst durch eine Subfertilität oder Amenorrhoe und Zeichen des Androgenexzesses im Erwachsenenalter auf. Entsprechend können betroffene Jungen während der Wachstumsphase durch einen

relativen Hochwuchs und eine prämatüre Pubarche auffallen. Die Endgröße von Late-onset-Patienten unterscheidet sich normalerweise nicht von der gesunden Bevölkerung.

1.4 Genetik des 21-Hydroxylasemangels

Die Inzidenz des klassischen 21-Hydroxylasemangels liegt zwischen 1:13000 und 1:15000 (1, 2). Die Frequenz der nicht klassischen Fälle in Deutschland ist nicht bekannt. Das Enzym 21-Hydroxylase wird durch das Gen CYP21A2 kodiert. Dieses liegt in Serie mit dem inaktiven Pseudogen CYP21A1 auf Chromosom 6p. Durch Konversionen zwischen aktivem und inaktivem 21-Hydroxylase-Gen werden Punktmutationen aus dem Pseudogen auf das aktive Gen übertragen oder auch das aktive Gen komplett deletiert (7). Die Restaktivität des mutierten Enzyms ist verantwortlich für den klinischen Schweregrad der Erkrankung. Enzyme ohne relevante Restaktivität führen zu einem klassischen 21-Hydroxylasemangel mit Salzverlust. Eine Restaktivität von bis zu 5% verursacht ein einfach virilisierendes klassisches AGS. Das nicht klassische AGS wird durch Mutationen mit einer Restaktivität von bis zu 50% verursacht (Abbildung 4) (8, 9).

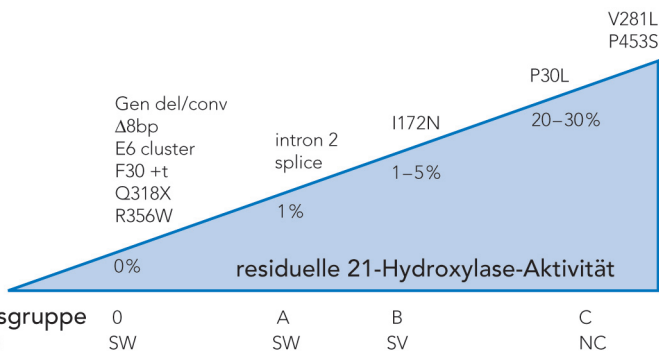


Abb. 4: Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp.

Mutationsgruppen 0 und A führen überwiegend zu einem Salz-verlierenden AGS (SW=salt wasting), Gruppe B meistens zu einem einfach virilisierenden AGS (SV=simple virilizing) und Gruppe C Mutationen zu einem nicht klassischen AGS (NC=non classical).
Adaptiert von (2).

1.5 Diagnostik des 21-Hydroxylasemangels

Im Neugeborenenenscreening wird unter anderem die Konzentration von 17-Hydroxyprogesteron als Marker des 21-Hydroxylasemangel-AGS aus Trockenblut bestimmt (10). Hierdurch können Patienten mit klassischem AGS innerhalb der ersten Lebenswoche diagnostiziert werden (11). Die Diagnose bedarf einer Bestätigung durch eine Messung von 17-Hydroxyprogesteron aus einer venösen Blutprobe. Die Bestimmung von Cortisol und der adrenalen Androgene empfehlen sich zur weiteren Absicherung. Alternativ ist die Bestätigung durch die Messung spezifischer Metabolite wie z. B. Pregnantriol im Urin möglich.

Hinweise auf eine drohende Salzverlustkrise erhält man durch die Bestimmung von Plasmaelektrolyten, der Plasmareninaktivität oder des direkten Renins.

Für die Diagnose eines nicht klassischen 21-Hydroxylasemangels benötigt man in der Regel einen ACTH-Test, da unstimuliert die Nebennierensteroidoide häufig im Normbereich sind (12, 13). Meist finden sich jedoch erhöhte adrenale Androgene. Gelegentlich lässt sich das nicht klassische AGS bereits im Neugeborenenenscreening erkennen.

2. Therapie des Adrenogenitalen Syndroms

2.1 Therapie des klassischen AGS

Ziele der AGS-Therapie sind die Vermeidung von lebensbedrohlichen Addison- und Salzverlustkrisen sowie die Normalisierung der adrenalen Androgene, um eine normale physische und psychische Entwicklung zu erreichen. Die Therapie besteht aus einer lebenslangen die Nebenwirkungen supprimierenden Medikation mit einem Glukokortikoid und bei klassischem AGS zusätzlich aus einer Therapie des Salzverlustes mit einem Mineralokortikoid. In Abhängigkeit von Wachstum und Entwicklung des Kindes gibt es unterschiedliche Konzepte bzw. Dosierungen für die Gestaltung dieser Therapie (4, 14, 15).

2.1.1 Therapie beim Neugeborenen und Säugling bis zum 6. Lebensmonat

Hydrocortison ist das Glukokortikoid der Wahl für die Therapie des Neugeborenen. In der Regel wird die Diagnose im Rahmen des Neugeborenen Screenings gestellt. Im Idealfall ist es noch zu keinem klinisch relevanten Salzverlust gekommen. Bei differenzierter Betrachtung ist ein subklinischer Salzverlust jedoch regelhaft zu erkennen. Daher beginnen wir zusätzlich mit einer Therapie mit dem Mineralokortikoid Fludrocortison. Die Gabe von NaCl ist nicht immer erforderlich. Diese sollte von der Natriumkonzentration im Plasma abhängig gemacht werden. Sämtliche Dosierungen orientieren sich an der Körperoberfläche (KOF) als Bezugsgröße, die beim reifen Neugeborenen bei $\sim 0,2 \text{ m}^2$ liegt. Als Start und als Therapie eines reifen Neugeborenen in den ersten zwei Lebenswochen kann folgende Dosierung als Richtgröße dienen:

Initialtherapie (Tag 1–14) bei Diagnose eines klassischen AGS

Hydrocortison	2–1–2 mg/d	(25 mg/m ² KOF/d)
Fludrocortison	25–25–25 µg/d	(400 µg/m ² KOF/d)
ggf. NaCl 5,85%	2–2–2–2 ml/d	($\sim 0,5 \text{ g/d}$)

(Medikation alle 8 h, in Klammern: Spannweite der Dosierungen pro KOF und Tag)

Mehrere retrospektive Untersuchungen haben gezeigt, dass Neugeborene mit AGS eine größere Körperlänge als der Durchschnitt haben. Mit Beginn der Therapie fällt die Wachstumsgeschwindigkeit in den ersten 2 bis 4 Lebensjahren unter herkömmlicher Dosierung jedoch rapide ab und die Patienten verlieren an Körperlänge, was ein Indiz für eine Übertherapie ist. Entsprechend konnte gezeigt werden, dass die Empfindlichkeit der Wachstumsfugen gegenüber Androgenen im ersten Lebensjahr relativ gering ist. Daher reduzieren wir nach initialer Suppression der Nebenniere spätestens in der dritten Lebenswoche die Hydrocortisondosis auf eine substitutive Menge unter engmaschiger Kontrolle des Salzhaushaltes, da Hydrocortison in der initialen suppressiven Dosis Salz-retinierende Effekte hat.

Therapie im frühen Säuglingsalter (Tag 15–6. Lebensmonat)

Hydrocortison	1–1–1 mg/d	(7,5 mg/m ² KOF/d)
Fludrocortison	25–25–25 µg/d	(175–400 µg/m ² KOF/d)
ggf. NaCl 5,85%	3–3–3 ml/d	(~0,5 g/d)

(Medikation alle 8 h, in Klammern: Spannweite der Dosierungen pro KOF und Tag)

Diese Dosierung kann auch trotz erhöhter adrener Androgene bis zum sechsten Monat (KOF ~0,4 m²) durchgehalten werden, ohne dass negative Einflüsse auf das Wachstum oder aber eine Virilisierung zu beobachten wären. Es ist momentan jedoch unklar, ob erhöhte Androgene in dieser Lebensphase negative psychische Auswirkungen haben. Historische Daten bzw. die Erkenntnisse über spät diagnostizierte Kinder liefern hierzu kein sicheres Indiz (16–18).

In aller Regel müssen aufgrund des fallenden Bedarfs die an Tag 14 erreichten Dosen von Fludrocortison und NaCl nicht gesteigert werden (19). Die NaCl-Gabe kann in aller Regel bis zum dritten Lebensmonat beendet werden.

2.1.2 Therapie vom 6. Lebensmonat bis zum Abschluss des Längenwachstums

Während der weiteren Wachstumsperiode bleibt Hydrocortison das Mittel der Wahl. Als Richtdosis sind nunmehr 10 bis 15 mg/m² Körperoberfläche und Tag anzunehmen, die auf 3 Einzeldosen verteilt werden sollten. Über die Altersnorm erhöhte Androgene sollten jenseits des sechsten Lebensmonats nicht mehr toleriert werden. In Anlehnung an den zirkadianen Rhythmus erscheint eine Dosisverteilung von 50%–25%–25% sinnvoll, wobei die morgendliche Dosis möglichst früh gegeben werden sollte. Im Idealfall verhindert die frühmorgendliche Gabe von Hydrocortison (zwischen 4:00 und 5:00 Uhr!) den Anstieg von ACTH und konsekutiv den Anstieg der adrenalen Androgene. Es gibt aber bislang keine prospektiven, randomisierten Langzeitstudien, die prüfen, welchen Effekt die Dosisverteilung auf das Therapieziel hat. Kurzfristige Beobachtungen zeigen, dass auch Verteilungen von 25%–25%–50% eine vergleichbar gute Therapieeinstellung liefern (20). Eine Überschreitung der u.g. Maximaldosis von Hydrocortison vor allem während des pubertären Wachstums ist mit einer ungünstig erniedrigten Erwachsenengröße assoziiert (21).

Therapie bei Kindern und Jugendlichen im Wachstumsalter

Hydrocortison 10–15 mg/m² KOF/d
in drei Einzeldosen (50%–25%–25%)

Fludrocortison 25–100 µg/m² KOF/d
in ein bis zwei Einzeldosen

2.1.3 Therapie nach Abschluss des Längenwachstums

Zur Vereinfachung der Therapie und Verbesserung der Compliance kann nach Abschluss des Längenwachstums bzw. nach weitestgehendem Abschluss des Wachstums die Therapie auf das länger und stärker wirksame Prednisolon oder Dexamethason umgestellt werden. Im Allgemeinen werden hierbei jedoch deutlich zu niedrige Umrechnungs-

faktoren benutzt, die sich aus den antiinflammatorischen Eigenschaften der künstlichen Glukokortikoide ableiten. Hierdurch kommt es nicht selten zu Überdosierungen und zur Entwicklung bzw. Verstärkung einer Adipositas. Für den Einsatz von Prednisolon sollte man von einer mindestens fünffach höheren suppressiven bzw. substitutiven Wirkpotenz ausgehen. Für Dexamethason erscheint bzgl. des Effektes auf das Wachstum eine um den Faktor 80–100 höhere Wirkung im Vergleich zum Hydrocortison vorzuliegen (15). Hieraus leitet sich folgende Therapieempfehlung ab.

Therapie nach Wachstumsende

Hydrocortison

10–15 mg/m² KOF/d in drei Einzeldosen (50%–25%–25%)
oder

Prednisolon

2–3 mg/m² KOF/d in zwei Einzeldosen (66%–0%–33%)
oder

Dexamethason

0,125–0,2 mg/m² KOF/d in einer Einzeldosis
plus

Fludrocortison

25–100 µg/m² KOF/d in ein bis zwei Einzeldosen

Zur Feintitrierung der Glukokortikoidtherapie ist auch die Kombination von Prednisolon oder Dexamethason mit Hydrocortison denkbar. Dexamethason wird bei Erwachsenen in der Regel spätabends gegeben. Experimentelle Studien bei Kindern haben einen positiven Effekt bei frühmorgendlicher Gabe gezeigt (22). Zur Substitution des Mineralokortikoidmangels bleibt Fludrocortison Mittel der Wahl. Sämtliche Dosierungen sind individuell zu titrieren.

2.2 Therapie bei nicht klassischem/late-onset AGS

Patienten mit nicht klassischem AGS bedürfen nur bei klinisch relevanten Symptomen einer Therapie (13, 23). Für viele Patienten ist die Gabe von Hydrocortison in einer Dosis von 7,5–12,5 mg/m² Körperoberfläche und Tag als frühmorgendliche Einzelgabe ausreichend. In seltenen Fällen ist eine Dosisverteilung auf zwei bis drei Gaben erforderlich. Eine Gabe von Mineralokortikoiden ist nicht erforderlich. Bei einem unbehandelten nicht klassischen AGS kommt es in der Regel zu keiner Addisonkrise, so dass eine Notfalltherapie in diesem Fall nicht empfohlen wird. Erhalten solche Individuen längerfristig Glukokortikoide, so besteht die Gefahr einer Kompromittierung der endogenen Glukokortikoidbiosynthese, so dass hier im Notfall wie bei klassischem AGS vorgegangen werden muss.

Eine Normalisierung erhöhter Androgene ist häufig auch durch die Gabe eines Antikonzeptivums mit antiandrogener Wirkung erfolgreich (24). Möglicherweise hat diese Therapie einen größeren Effekt als die alleinige Gabe von Hydrocortison. Die Entscheidung zur Therapie, die Therapiedauer und die Therapieart sind vom Einzelfall abhängig und sollten regelmäßig hinterfragt werden.

Therapie des nicht klassischen AGS

Keine Therapie

oder

Hydrocortison 7,5–12,5 mg/m² KOF/d in einer Einzeldosis

oder

Ethinylestradiol + Cyproteronacetat 0,035 mg + 2 mg/d

oder

Ethinylestradiol + Dienogest 0,03 mg + 2 mg/d

oder

Ethinylestradiol + Chlormadinonacetat 0,05 mg + 1 mg/d

2.3 Besondere Therapiesituationen

2.3.1 Notfalltherapie zur Vermeidung von Addisonkrisen

In Situationen erhöhten Glukokortikoidbedarfs wie bei Infektionen, Fieber oder Operationen etc. sind Patienten mit AGS von einer Addisonkrise bedroht (14). Eltern und Patienten müssen daher geschult werden, in diesen Phasen die Hydrocortisondosis eigenständig und kurzfristig auf das Drei- bis Fünffache zu erhöhen. In verschiedenen Studien ergaben sich Verdachtsmomente, dass AGS-Patienten bei körperlichen Anstrengungen auch durch Hypoglykämien gefährdet sein könnten (25, 26). Daher sollte in Stresssituationen auf die regelmäßige Zufuhr von Kohlenhydraten geachtet werden. Für Sport oder emotionalen Stress (Prüfungen) ist keine Dosiserhöhung erforderlich (27).

Akutmaßnahmen zur Vermeidung einer Entgleisung bei AGS

Erhöhung von Hydrocortison auf die 3–5-fache Tagesdosis

Parenterale Glukokortikoide, falls keine orale Gabe möglich

Regelmäßige Kohlenhydratzufuhr

Falls eine orale Aufnahme oder Resorption (z.B. bei Gastroenteritis) nicht möglich ist, ist eine parenterale Glukokortikoidgabe erforderlich. Bei Inappetenz und normaler Stuhlkonsistenz kann die Gabe von Prednison-Suppositorien zur Überbrückung hilfreich sein. Patienten sollen einen Notfallausweis zur Information der Ersthelfenden erhalten. Die Verordnung von Hydrocortison für die i.m. Injektion kann in Fällen eines drohenden Versorgungsmangels hilfreich sein.

2.3.2 Perioperative Hydrocortisontherapie zur Krisenprophylaxe

Operative Eingriffe bei AGS mit Nebennierenrindeninsuffizienz verlangen eine gut geplante perioperative medikamentöse Therapie zur Prophylaxe einer Addison- und Salzverlustkrise.

Perioperative Hydrocortisontherapie	
Prä-OP-Tag	2 mg/kg/d in drei gleichen Einzeldosen
OP-Tag	4 mg/kg/d in drei gleichen Einzeldosen
1. Post-OP-Tag	3 mg/kg/d in drei gleichen Einzeldosen
2.–3. Post-OP-Tag	2 mg/kg/d in drei gleichen Einzeldosen
4.–5. Post-OP-Tag	1 mg/kg/d in drei gleichen Einzeldosen
ab 6. Post-OP-Tag	bisheriger Erhaltungsbedarf

Die Empfehlung muss in Abhängigkeit der Art und Länge des Eingriffs, bestehender Schmerzen oder Komplikationen an den Einzelfall adaptiert werden. Kontrollen der Elektrolyte, des Blutdrucks und des Blutzuckers in regelmäßigen Abständen sind erforderlich. Eine begleitende i.v. Infusion wie z.B. Ringer Lactat oder Glucose 10%/NaCl 0,9% 1:1 kann über längere Zeit erforderlich sein.

2.3.3 Therapie der manifesten Addisonkrise/Salzverlustkrise

Eine manifeste Addisonkrise und/oder Salzverlustkrise bedarf der intensivmedizinischen Therapie. Neben allgemeinen Maßnahmen wie Volumenexpansion und Natriumsubstitution ist die Zufuhr von Hydrocortison essentiell. Die hier erforderliche Dosierung liegt oberhalb der Dosierung zur Prophylaxe einer krisenhaften Entgleisung.

Hydrocortisontherapie bei manifester Addisonkrise und Salzverlustkrise

1. initialer Hydrocortison Bolus

< 6 Monate	25 mg i.v.
6 Monate–6 Jahre	50 mg i.v.
> 6 Jahre	100 mg i.v.

2. Hydrocortisondauerinfusion mit 150 mg/m² KOF/d

Ist kein Hydrocortison vorhanden, sollte Prednisolon verwendet werden (Umrechnung: 5 x Hydrocortison = 1 x Prednisolon), bei welchem allerdings eine höhere Natriumzufuhr notwendig ist. Für die Therapie eines akuten Aldosteronmangels steht kein parenterales Präparat mehr zur Verfügung. Hier reicht jedoch die mineralokortikoide Wirkung hoher Dosen Hydrocortison in der Regel aus. Lebensbedrohliche Hyperkaliämien müssen ggf. mit Calcium, Salbutamol, Glukose/Insulin, Ionenaustauschern oder durch Dialyse behandelt werden.

2.4 Therapiemonitoring

Die individuelle Steuerung der Therapie eines AGS ist die entscheidende und zugleich schwierigste Herausforderung. In die Therapieführung müssen sowohl klinische als auch laborchemische Parameter mit eingeschlossen werden. Für keine Art des Therapiemonitorings gibt es eine wissenschaftlich eindeutig belegte Evidenz. Wesentliche klinische Parameter sind Gewicht, Körperlänge / -höhe, Wachstumsgeschwindigkeit, Blutdruck und Reifestatus nach Tanner. An apparativen Untersuchungen werden regelmäßige Röntgenaufnahmen der linken Hand zur Bestimmung des Skelettalters bzw. des Skelettreifetempos und sonografische Untersuchungen der Nebennieren und Gonaden benötigt. Laborchemisch können Untersuchungen in Plasma/Serum, Speichel und Urin herangezogen werden. In Abhängigkeit des Alters variiert die Frequenz der ambulanten Kontrollen im kinderendokrinologischen Zentrum.

Ambulante Untersuchungsfrequenz				
Kontrollen				
	Neugeborene	Säuglinge	Kinder	Adoleszente
Klinik	4x/Monat	4x/Jahr	3x/Jahr	3–4x/Jahr
Radiologie				
Röntgen	–	1x/Jahr	1x/Jahr	1x/Jahr
Sonografie	1x/Monat	–	–	1x/Jahr
Labor				
Blut/Urin	4x/Monat	4x/Jahr	3x/Jahr	4x/Jahr
Speichel	–	–	3x/Jahr	4x/Jahr

2.4.1 *Klinische Kontrollparameter*

Der wichtigste klinische Kontrollparameter zur Therapiesteuerung des AGS im Kindesalter ist die Wachstumsgeschwindigkeit (28, 29). Diese sollte stets über einen Zeitraum von 6 Monaten errechnet werden. Ziel der Therapie ist eine Wachstumsgeschwindigkeit im Normbereich, d.h. zwischen der 25. und 75. Perzentile.

Ein Wachstum unterhalb der 25. Perzentile deutet auf eine zu hohe Glukokortikoiddosis hin. Ein Wachstum oberhalb der 75. Perzentile kann eine zu geringe Suppression bzw. Substitution andeuten (Wachstumsakzeleration durch Androgenexzess). Bei der Interpretation der Wachstumsgeschwindigkeit sind konstitutionelle Besonderheiten wie ein familiärer Hochwuchs oder Kleinwuchs entsprechend der individuellen Zielgröße zu berücksichtigen. Die Patienten sollen nicht nur normal wachsen, sondern sollten auch eine im Sollbereich der Familie liegende Körperlänge/-höhe aufweisen.

Zur Sicherung eines normalen Wachstumsverhaltens und einer physiologischen Reifung des Körpers sind regelmäßige Messungen der Körperlänge/-höhe erforderlich. Zugleich ist eine regelmäßige Kontrolle des Körpergewichts erforderlich, da AGS-Patienten überproportional häufig übergewichtig oder adipös werden können (30). Eine regelmäßige Erfassung des Reifestatus nach Tanner gibt weitere Aufschlüsse über die Therapieführung. Bei der Untersuchung sollte der Intimbereich des Kindes soweit möglich gewahrt bleiben. Regelmäßige Inspektionen des Virilisierungsgrades des äußeren Genitales sind nicht indiziert (31). Die Dosierung des Mineralokortikoides kann anhand des Blutdruckes klinisch beurteilt werden. Blutdruckmessungen sollten auch bei Säuglingen und Kleinkindern regelhaft erfolgen. Ein zu hoher Blutdruck kann auf eine zu hohe Mineralokortikoiddosis hinweisen (32).

2.4.2 *Radiologische Kontrollparameter*

Zur Sicherung einer physiologischen Reifung des Körpers und eines normalen Wachstumsziels werden jährlich Röntgenaufnahmen der linken Hand in Standardtechnik angefertigt. Die Bestimmung des Knochenalters erlaubt die Kontrolle der langfristigen Therapieeinstellung. Das Skeletalter kann nach gängigen Atlanten von z. B. Greulich & Pyle oder Tanner & Whitehouse bestimmt werden. Das Skeletalter sollte maximal ein Jahr vom chronologischen Alter abweichen. Bei guter The-

rapieeinstellung und altersgerechtem Knochenalter sind Endgrößenprognosen z.B. nach Bayley & Pinneau mit ausreichender Sicherheit verwertbar (33).

Bei Jungen sollte auch mit Beginn der Pubertät eine regelmäßige Sonografie der Hoden erfolgen, um testikuläre Nebennierenrest-Tumore (TART) aufzuspüren, welche die Fertilität beeinträchtigen können (34, 35). Diese sind wahrscheinlich nicht mit einer insuffizienten Therapieumsetzung (Compliance) verbunden (36). Operative Entfernungen der Tumore erbringen keinen sicheren Vorteil und gefährden zusätzlich die Fertilität, da diese meist im Rete testis lokalisiert sind.

Ovarielle Nebennierenrest-Tumoren bei Frauen und Mädchen wurden in Einzelfällen ebenfalls beschrieben. Diese können im Ultraschall diagnostiziert werden (37).

Bei beiden Geschlechtern kann sonografisch der Pubertätsfortschritt verifiziert werden. Entsprechend können sonografische Kontrollen der Nebennieren bei schlechter medikamentöser Einstellung bzw. Compliance benutzt werden, um z. B. Adenome der Nebennieren als Ursache auszuschließen.

2.4.3 Laborchemische Kontrollparameter

Verschiedene Parameter können zur laborchemischen Überprüfung der medikamentösen Einstellung herangezogen werden. Je nach der Matrix, in welcher die Untersuchung stattfindet, können Rückschlüsse auf die Güte der mittel- oder kurzfristigen Einstellung gewonnen werden. Als Grundregel wird eine Normalisierung der Androgene angestrebt. Eine leichte Erhöhung der Markersteroiden (z.B. 17-OH-Progesteron) kann toleriert werden, da sie eine Überdosierung verhindert.

Die Untersuchung der Steroidmetabolite im Sammelurin erlaubt einen Überblick über die Suffizienz der Tagesdosis. In der Regel wird ein Zeitraum von 24 h betrachtet (38–40). Hieraus kann man die tagesdurchschnittliche Güte der AGS-Therapie beurteilen. Die gängigste Labormethodik ist die Gaschromatografie-Massenspektrometrie (GC-MS), die die parallele Analyse mehrerer Metabolite (Abbildung 2) erlaubt. Kennmetabolite für den 21-Hydroxylasemangel sind Pregnantriol, 17-OH-Pregnanolon und Pregnantriolon. Anhand des Verhältnisses dieser Metabolite zu den Metaboliten von Cortisol und Cortison (5 α -Tetrahydrocortisol, Tetrahydrocortisol, Tetrahydrocortison) kann die Diagnose

gestellt und die medikamentöse Einstellung beurteilt werden. In Abhängigkeit der Methode kann als Zielbereich z. B. für Pregnantriol 50–200 µg/24h für Säuglinge, 80–500 µg/24h für Kleinkinder, 200–1500 µg/24h für Schulkinder (300–3000 µg/24h für menstruierende Mädchen) und 500–4000 µg/24h für Erwachsene gelten. Einen Überblick über die Einstellung und Compliance der Patienten erhält man durch die Bestimmung von Quotienten der Kennmetabolite zu den Cortisolmetaboliten. Berichtete Normbereiche für diese Quotienten sind z. B. Pregnantriol/(5α-Tetrahydrocortisol+Tetrahydrocortisol+ Tetrahydrocortison) <0,1; 17-OH-Pregnanolon/(5α-Tetrahydrocortisol +Tetrahydrocortisol+ Tetrahydrocortison) <0,2 und Pregnantriolon/(5α-Tetrahydrocortisol+Tetrahydrocortisol+ Tetrahydrocortison) <0,01 (41).

Die Diagnose eines 21-Hydroxylasemangels kann aus einer Spontanurinprobe gestellt werden. Werden Spontanurine zur Einstellungskontrolle benutzt, fällt der Vorteil der integralen Tagesbetrachtung weitestgehend weg. Somit bieten Messungen von Spontanurin wahrscheinlich einen deutlich geringeren Vorteil gegenüber Speichelprofilen oder Blutentnahmen.

Um die Verteilung der Einzeldosen über den Tag zu beurteilen, hat sich die Messung von 17-Hydroxyprogesteron im Speichel im Sinne eines Tagesprofils bewährt (42). Parallel hierzu ist die Bestimmung von Cortisol und Androgenen wie z. B. Androstendion im Speichel möglich. Im Speichel werden wegen der praktisch fehlenden Eiweißbindung die freien Steroide gemessen, deren Spiegel deutlich unter denen im Blut liegen. Die Analysen sind abhängig von der Sammelmethode. Die Vergleichbarkeit mit Plasmawerten und die Reproduzierbarkeit sind für Speichel-Androgene in der Regel geringer als für Glukokortikoide (43). Erwünschte Werte für 17-OH-Progesteron bei klassischem AGS sind z. B. 06:00–09:00 Uhr 0,13–0,53 ng/ml, 12:00–14:00 Uhr 0,13–0,46 ng/ml und 16:00–18:00 Uhr 0,13–0,43 ng/ml. Die Speichelproben sollten stets vor der nächsten Medikation gewonnen werden. Zu niedrige Konzentrationen für 17-OH-Progesteron sprechen für eine zu hohe, zu hohe 17-OH-Progesteronkonzentrationen für eine zu niedrige vorangehende Hydrocortison dosis.

Plasmasteroide wie 17-Hydroxyprogesteron, Androstendion oder DHEA-S und ACTH können als weitere Therapieparameter herangezogen werden. Bei der Bewertung ist der Abstand zur letzten Medika-

tion zu berücksichtigen, da es sich nur um eine punktuelle Kontrolle handelt. Aus diesem Grunde macht am ehesten eine morgendliche, tablettennüchterne Blutentnahme Sinn. Alternativ können über die Bestimmung von 17-OHP aus Trockenblut (Filterkarten) in der häuslichen Umgebung Tagesprofile gemessen werden, die eine gute Korrelation zur Steroidexkretion im Sammelurin zeigen (44). Zielbereiche sind von der verwendeten Methodik, dem Alter und dem Pubertätsstadium abhängig. Sollwerte für 17-Hydroxyprogesteron gemessen mit Flüssigkeitschromatographie-Tandemmassenspektrometrie (LC-MS/MS) sind z. B. 0,12–1,89 ng/ml für Säuglinge, 0,03–1,72 ng/ml für Kleinkinder, 0,03–1,95 ng/ml für Schulkinder und 0,03–2,67 ng/ml für Erwachsene.

Die Überprüfung der Einstellung der Fludrocortisonmedikation erfolgt durch Messung der Elektrolyte Natrium und Kalium sowie der Plasmareninaktivität oder des direkten Renins (45). Sollwerte für die Plasmareninaktivität sind z. B. für 1.–3. Lebensmonat 4–24 ng/ml/h, 3.–12. Lebensmonat 1–10 ng/ml/h, Kleinkinder 2–12 ng/ml/h, Schulkinder 1–9 ng/ml/h und Adoleszente 1–8 ng/ml/h. Das direkte Renin bzw. die Plasmareninaktivität sollte sich im Normalbereich befinden. Eine Erhöhung der Plasmareninaktivität spricht für eine unzureichende Fludrocortison dosis, eine supprimierte Plasmareninaktivität spricht für eine zu hohe Fludrocortison dosis.

2.5 Chirurgische Aspekte

Auch schwer virilisierte Mädchen mit 21-Hydroxylasemangel AGS haben normale weibliche innere Geschlechtsorgane. Unter adäquater Therapie können Frauen mit 21-Hydroxylasemangel-AGS daher fertil sein. Während die Hyperandrogenämie bei weiblichem Karyotyp einen signifikanten Einfluss auf geschlechtsspezifisches Verhalten und teilweise auch auf die sexuelle Orientierung hat, ist in der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Geschlechtsidentität, d. h., das subjektive Empfinden, dem männlichen oder weiblichen Geschlecht anzugehören, eindeutig weiblich. Aufgrund dieser Grundbedingungen ist es derzeit Konsens, pränatal schwer virilisierte Mädchen mit einer tiefen vaginalen Konfluenz feminisierend zu operieren (14). Ein solcher definitiver Eingriff muss aber eingehend im Team von Kinderendokrinologen, Kin-

derchirurgen, Psychologen und den Eltern abgestimmt und vorbereitet werden.

Derzeit wird aus Sicht der Chirurgie eine frühe, einseitige Korrektur mit Klitorisreduktionsplastik und Vaginaleingangplastik im ersten Lebenshalbjahr favorisiert, wobei es bislang keine randomisierten Studien gibt, die dieses Vorgehen stützen. Vorteil der frühen Korrektur ist, dass die Haut der hypertrophierten Klitoris in die Korrektur einbezogen werden kann und dass das vaginale Gewebe aufgrund der plazentaren und infantilen Östrogenexposition elastischer ist, was dem Chirurgen größere Flexibilität bietet (46).

Als Technik wird derzeit eine nerven- und gefäßschonende Klitoroplastik und Vaginoplastik durch eine totale oder partielle urogenitale Mobilisation nach Pena bevorzugt (47, 48). Für eine späte Korrektur spricht die Möglichkeit der autonomen Zustimmung zu dem Verfahren durch die zunehmend selbst entscheidungsreife Patientin.

2.6 Psychologische Aspekte

Diagnostik, Aufklärung, Beratung und Therapie des 21-Hydroxylasemangel-AGS sollten wie bei anderen komplexen chronischen pädiatrischen Krankheitsbildern in ausgewiesenen, interdisziplinär aufgestellten kinderendokrinologischen Zentren durchgeführt werden. Dieses umfasst insbesondere auch die psychologische Betreuung und Begleitung bei der Diagnosemitteilung, Beratung und bei anstehenden Therapieentscheidungen.

Wissenschaftlich eindeutige Untersuchungsdaten zum Geschlechtsrollenverhalten, zur Geschlechtsidentität und zur sexuellen Orientierung sowie deren Störungen bei klassischem AGS sind bislang nur spärlich vorhanden. Aus dem eher männlichen Spielverhalten der Mädchen mit klassischem AGS lässt sich keine Störung der Geschlechtsidentität ableiten (49, 50). Allerdings berichten bis zu 5% der in der weiblichen Geschlechtsrolle aufgewachsenen – und bis zu 12% der in der männlichen Geschlechtsrolle aufgewachsenen – 46,XX-Individuen mit klassischem 21-Hydroxylasemangel über Probleme mit der Geschlechtsidentität (51). Dabei scheint es jedoch keine Korrelation mit dem Virilisierungsgrad des äußeren Genitales zu geben. Die Rate einer bisexuellen oder homosexuellen Orientierung scheint bei AGS-Frauen etwas höher als im Bevölkerungsdurchschnitt zu liegen (52).

2.7 Experimentelle Therapien

2.7.1 Pränatale Therapie

Bei bekanntem Indexfall eines klassischen 21-Hydroxylasemangels oder gesichertem Konduktorenstatus der Eltern ist zur Vermeidung der pränatalen Virilisierung von Mädchen in nachfolgenden Schwangerschaften eine pränatale Therapie beschrieben worden (53, 54). Die pränatale Gabe von Dexamethason an die Schwangere soll die fetale Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse supprimieren und so die pränatale Virilisierung vermindern oder ganz verhindern.

Studien zeigten, dass diese Therapie nur erfolgreich ist, wenn sie in der Frühschwangerschaft (4.–6. SSW) „blind“ begonnen wird. Eine Diagnose beim Embryo kann heute frühestens durch eine Chorionzottenbiopsie in der 9.–11. SSW gesichert werden. Bei weiblichem Karyotyp und nachgewiesenem 21-Hydroxylasemangel wird die pränatale Therapie bis zur Geburt durchgeführt. In allen anderen Fällen, also auch bei einem betroffenen Jungen, wird die Therapie sofort nach abgeschlossener Diagnostik beendet. Somit werden initial sieben von acht Kindern intrauterin unnötig einem potenten Glukokortikoid ausgesetzt. Diese Zahl kann durch eine in der Frühschwangerschaft durchführbare Geschlechtsbestimmung des Embryos aus mütterlichem Blut reduziert werden (55).

Die üblicherweise verwendete Dosis für die Schwangere mit AGS-Risiko liegt bei 20 µg Dexamethason/kg Körpergewicht und Tag, verteilt auf drei gleiche Einzeldosen. Es ist denkbar, dass diese Dosis im zweiten und dritten Trimenon reduziert werden kann (56, 57). Untersuchungen hierzu liegen jedoch nicht vor. Als Nebenwirkungen wird bei manchen Schwangeren über gesteigerte Gewichtszunahme, Ödeme und Striae distensae berichtet (58). Die intrauterin behandelten Kinder zeigen keine signifikant erhöhte Fehlbildungsrate, jedoch ein im unteren Normalbereich liegendes Geburtsgewicht. Größere Studien zur Erfassung langfristiger Auswirkungen der pränatalen Dexamethason-Therapie liegen noch nicht vor. Es scheint jedoch diskrete Einschränkungen des Wortverständnisses und Gedächtnisses sowie einiger sozialer Kompetenzen geben zu können (59, 60). Es ist unklar, ob eine pränatale Therapie mit potenten Glukokortikoiden beim Menschen langfristige metabolische oder neurologische Auswirkungen hat (61-63). Aus diesem Grund muss die pränatale Therapie bei AGS auch heute noch als

experimentell angesehen werden. Sie sollte daher nur im Rahmen von wissenschaftlich begleiteten Studien durchgeführt werden.

2.7.2 *Retardiertes Hydrocortison*

Die gegenwärtige Hydrocortisontherapie entspricht nicht der physiologischen Tagesrhythmik der Cortisolbiosynthese. Die Entwicklung von Präparaten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung würde eine Imitation der normalen Tagesrhythmik mit einem Wirkmaximum zwischen 6:00 und 8:00 Uhr morgens bei abendlicher Einnahme erlauben (64–66). Eine erste Studie zeigte die Einsatzfähigkeit des Präparates bei erwachsenen AGS-Patienten (67). Bis zur breiten klinischen Einsatzfähigkeit werden weitere Studien folgen müssen. Die unterschiedlich langen Darmpassagezeiten bei Kindern dürften eine Therapie mit retardiertem Hydrocortison schwierig bis unmöglich machen.

2.7.3 *Kontinuierliche subkutane Hydrocortisontherapie*

In der Diabetologie werden Pumpensysteme zur kontinuierlichen Insulinapplikation zwecks Imitation der physiologischen Insulinausschüttung benutzt. Erste Studien zeigen, dass mit identischen Systemen auch eine kontinuierliche subkutane Applikation von Hydrocortison ohne relevante lokale oder systemische Nebenwirkungen möglich ist (68–70). Momentan steht noch keine Präparation von Hydrocortison zur subkutanen Anwendung zur Verfügung. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Präparaten zur i. v. Applikation kann sehr unterschiedlich sein. Aufgrund der hohen Kosten und der möglichen Stigmatisierung durch die sichtbaren Pumpensysteme wird diese Therapieform wahrscheinlich nur in Einzelfällen zum Einsatz kommen.

2.7.4 *Erweiterte medikamentöse Therapie*

Bei guter Therapiekontrolle und Compliance der Patienten sollte es theoretisch möglich sein, allen Patienten mit 21-Hydroxylasemangel mit einer alleinigen Therapie mit Hydrocortison und Fludrocortison eine Endgröße im genetischen Zielgrößenbereich zu ermöglichen. Immer wieder kommt es jedoch durch den wachstumsbegrenzenden Effekt der Androgene (beschleunigter Knochenalterprogress) und durch die Suppression der endogenen Wachstumshormonausschüttung durch die Steroidtherapie zu einer eingeschränkten Endgröße. Die auf die el-

terliche Zielgröße bezogene Erwachsenengröße von Patienten mit 21-Hydroxylasemangel-AGS liegt im Durchschnitt bei $-1,03$ SDS (71). Daher wurden in der Vergangenheit in kleinen Studien verschiedene additive Therapien untersucht. Hierzu zählen der Einsatz von Antandrogenen und Aromatase-Inhibitoren, die beidseitige Adrenalektomie sowie eine kombinierte Therapie mit pubertätshemmenden GnRH-Agonisten und Wachstumshormon (72–77). Die bislang vorliegenden Ergebnisse erlauben aber noch keine endgültige Beurteilung dieser Therapiestrategien.

3. Prognose

Bei adäquater Therapie ist die Prognose des 21-Hydroxylasemangel AGS quoad vitam gut. Die Mortalitätsrate im Kleinkindesalter liegt in westlichen Ländern jedoch bei ca. 1,5–4%. Diese Todesfälle sind meist durch Organisations- und Therapiefehler zu erklären. Eine detaillierte Schulung von Eltern und Patienten im Umgang mit dem AGS ist daher dringend erforderlich. Im Kleinkindalter ist eine kontinuierliche Überwachung durch im AGS geschulte Erwachsene unerlässlich, um beginnende Entgleisungen oder Stresssituationen zu erkennen und mit unverzüglicher Dosisanpassung der Glukokortikoide zu behandeln. Eine Herausforderung ist die Therapie im Pubertätsalter. Rechtzeitige Schulungen der Kinder und auch eine spätere, wiederholte Aufklärung vor Beginn der Pubertät und danach haben wahrscheinlich den größten Effekt. Das Längenwachstum und die Pubertätsentwicklung können bei früh diagnostiziertem und gut behandeltem AGS heute im Bereich der Bevölkerungsnorm liegen. Die Fertilität bleibt vor allem bei klassischem AGS mit Salzverlust reduziert. Dies liegt unter anderem am Genitalstatus nach operativer Korrektur, an der Entwicklung einer ovariellen Hyperandrogenämie oder an der Einschränkung der Spermio-genese beim Mann durch adrenale Resttumoren im Hoden.

4. Literatur

- 1 White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 2000;21:245-91.
- 2 Krone N, Dhir V, Ivison HE, Arlt W. Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66:162-72.
- 3 Kohn B, Levine LS, Pollack MS, Pang S, Lorenzen F, Levy D, et al. Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55:817-27.
- 4 Riepe FG, Sippell WG. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007.
- 5 Prader A, Gürtner HP. [The syndrome of male pseudohermaphroditism in congenital adrenocortical hyperplasia without overproduction of androgens (adrenal male pseudohermaphroditism)]. *Helv Paediatr Acta.* 1955;10:397-412.
- 6 Riepe F, Hiort O. Das Adrenogenitale Syndrom. In: Endokrinologie DGE, Lehnert H, eds. *Rationelle Diagnostik und Therapie in der Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel.* 3 ed. Stuttgart: Thieme 2010:194-202.
- 7 Yang Z, Mendoza AR, Welch TR, Zipf WB, Yu CY. Modular variations of the human major histocompatibility complex class III genes for serine/threonine kinase RP, complement component C4, steroid 21-hydroxylase CYP21, and tenascin TNX (the RCCX module). A mechanism for gene deletions and disease associations. *J Biol Chem.* 1999;274:12147-56.
- 8 Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusie-Luna MT, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest.* 1992;90:584-95.
- 9 Krone N, Braun A, Weinert S, Peter M, Roscher AA, Partsch CJ, et al. Multiplex minisequencing of the 21-hydroxylase gene as a rapid strategy to confirm congenital adrenal hyperplasia. *Clin Chem.* 2002;48:818-25.

- 10 Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U, et al. Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: Additional Steroid Profile using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2581-9.
- 11 Brosnan PG, Brosnan CA, Kemp SF, Domek DB, Jelley DH, Blackett PR, et al. Effect of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153:1272-8.
- 12 Fiet J, Gueux B, Gourmelen M, Kuttann F, Vexiau P, Couillin P, et al. Comparison of basal and adrenocorticotropin-stimulated plasma 21-deoxycortisol and 17-hydroxyprogesterone values as biological markers of late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:659-67.
- 13 New MI. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency. *Fertil Steril.* 2006;86 Suppl 1:S2.
- 14 Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4133-60.
- 15 Rivkees SA. Dexamethasone therapy of congenital adrenal hyperplasia and the myth of the „growth toxic“ glucocorticoid. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:569680.
- 16 Bonfig W, Schmidt H, Schwarz HP. Growth Patterns in the First Three Years of Life in Children with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia Diagnosed by Newborn Screening and Treated with Low Doses of Hydrocortisone. *Horm Res Paediatr.* 2011;75:32-37.
- 17 Stikkelbroeck NM, Van't Hof-Grootenboer BA, Hermus AR, Otten BJ, Van't Hof MA. Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre)puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3525-30.
- 18 Claahsen-van der Grinten HL, Noordam K, Borm GF, Otten BJ. Absence of increased height velocity in the first year of life in untreated children with simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1205-9.
- 19 Mullis PE, Hindmarsh PC, Brook CG. Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with salt-losing 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr.* 1990;150:22-5.

- 20 German A, Suraiya S, Tenenbaum-Rakover Y, Koren I, Pillar G, Hochberg Z. Control of childhood congenital adrenal hyperplasia and sleep activity and quality with morning or evening glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4707-10.
- 21 Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz HP. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1635-9.
- 22 Rivkees SA, Stephenson K. Low-dose dexamethasone therapy from infancy of virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009;2009:274682.
- 23 New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4205-14.
- 24 Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay MC, et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:642-6.
- 25 Weise M, Mehlinger SL, Drinkard B, Rawson E, Charmandari E, Hiroi M, et al. Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glucose elevation in response to high-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:591-7.
- 26 Riepe FG, Krone N, Kruger SN, Sweep FC, Lenders JW, Dotsch J, et al. Absence of exercise-induced leptin suppression associated with insufficient epinephrine reserve in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114:105-10.
- 27 Weise M, Drinkard B, Mehlinger SL, Holzer SM, Eisenhofer G, Charmandari E, et al. Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3679-84.
- 28 Clayton GW. Patterns of growth from birth to maturity in infants and children with congenital adrenal hyperplasia. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh).* 1986;279:295-304.
- 29 Hoepffner W, Kaufhold A, Willgerodt H, Keller E. Patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency can achieve their target height: the Leipzig experience. *Horm Res.* 2008;70:42-50.

- 30 Volkl TM, Simm D, Beier C, Dorr HG. Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics*. 2006;117:e98-105.
- 31 Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzen EM, Sippell WG, Speiser PW. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res*. 2002;58:188-95.
- 32 Volkl TM, Simm D, Dotsch J, Rascher W, Dorr HG. Altered 24-hour blood pressure profiles in children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4888-95.
- 33 Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr*. 1952;40:423-41.
- 34 Claahsen-van der Grinten HL, Sweep FC, Blickman JG, Hermus AR, Otten BJ. Prevalence of testicular adrenal rest tumours in male children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:339-44.
- 35 Reisch N, Flade L, Scherr M, Rottenkolber M, Pedrosa Gil F, Bidlingmaier M, et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1665-70.
- 36 Reisch N, Scherr M, Flade L, Bidlingmaier M, Schwarz HP, Muller-Lisse U, 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;95:2065-72.
- 37 Tiosano D, Vlodaysky E, Filmar S, Weiner Z, Goldsher D, Bar-Shalom R. Ovarian adrenal rest tumor in a congenital adrenal hyperplasia patient with adrenocorticotropin hypersecretion following adrenalectomy. *Horm Res Paediatr*. 2010;74:223-8.
- 38 Wolthers BG, Kraan GP. Clinical applications of gas chromatography and gas chromatography-mass spectrometry of steroids. *J Chromatogr A*. 1999;843:247-74.
- 39 Shackleton CH. Profiling steroid hormones and urinary steroids. *J Chromatogr*. 1986;379:91-156.

- 40 Remer T, Maser-Gluth C, Wudy SA. Glucocorticoid measurements in health and disease--metabolic implications and the potential of 24-h urine analyses. *Mini Rev Med Chem*. 2008;8:153-70.
- 41 Krone N, Hughes BA, Lavery GG, Stewart PM, Arlt W, Shackleton CH. Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) remains a pre-eminent discovery tool in clinical steroid investigations even in the era of fast liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121:496-504.
- 42 Otten BJ, Wellen JJ, Rijken JC, Stoelinga GB, Benraad TJ. Salivary and plasma androstenedione and 17-hydroxyprogesterone levels in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57:1150-4.
- 43 Shibayama Y, Higashi T, Shimada K, Kashimada K, Onishi T, Ono M, et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for determination of salivary 17alpha-hydroxyprogesterone: a noninvasive tool for evaluating efficacy of hormone replacement therapy in congenital adrenal hyperplasia. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2008;867:49-56.
- 44 Erhardt E, Solyom J, Homoki J, Juricskay S, Soltesz G. Correlation of blood-spot 17-hydroxyprogesterone daily profiles and urinary steroid profiles in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13:205-10.
- 45 Nimkarn S, Lin-Su K, Berglind N, Wilson RC, New MI. Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:137-42.
- 46 Rink RC, Herndon CD, Cain MP, Kaefer M, Dussinger AM, King SJ, et al. Upper and lower urinary tract outcome after surgical repair of cloacal malformations: a three-decade experience. *BJU Int*. 2005;96:131-4.
- 47 Pena A. Total urogenital mobilization--an easier way to repair cloacas. *J Pediatr Surg*. 1997;32:263-7; discussion 7-8.
- 48 Pena A, Levitt MA, Hong A, Midulla P. Surgical management of cloacal malformations: a review of 339 patients. *J Pediatr Surg*. 2004;39:470-9; discussion -9.
- 49 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*. 2004;33:97-104.

- 50 Frisen L, Nordenstrom A, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, et al. Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3432-9.
- 51 Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav.* 2005;34:389-97.
- 52 Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, New MI. 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;37:85-99.
- 53 Chrousos GP, Evans MI, Loriaux DL, McCluskey J, Fletcher JC, Schulman JD. Prenatal therapy in congenital adrenal hyperplasia. Attempted prevention of abnormal external genital masculinization by pharmacologic suppression of the fetal adrenal gland in utero. *Ann N Y Acad Sci.* 1985;458:156-64.
- 54 David M, Forest MG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr.* 1984;105:799-803.
- 55 Lo YM, Tein MS, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PM, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet.* 1998;62:768-75.
- 56 Partsch CJ, Sippell WG, MacKenzie IZ, Aynsley-Green A. The steroid hormonal milieu of the undisturbed human fetus and mother at 16-20 weeks gestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:969-74.
- 57 Goto M, Piper Hanley K, Marcos J, Wood PJ, Wright S, Postle AD, et al. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. *J Clin Invest.* 2006;116:953-60.
- 58 Forest MG, David M, Morel Y. Prenatal diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1993;45:75-82.
- 59 Hirvikoski T, Nordenstrom A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzen EM, Lajic S. Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems? *Eur J Endocrinol.* 2008;159:309-16.

- 60 Hirvikoski T, Nordenstrom A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzen EM, Wedell A, et al. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:542-8.
- 61 Sloboda DM, Challis JR, Moss TJ, Newnham JP. Synthetic glucocorticoids: antenatal administration and long-term implications. *Curr Pharm Des.* 2005;11:1459-72.
- 62 Matthews SG. Antenatal glucocorticoids and the developing brain: mechanisms of action. *Semin Neonatol.* 2001;6:309-17.
- 63 de Vries A, Holmes MC, Heijnis A, Seier JV, Heerden J, Louw J, et al. Prenatal dexamethasone exposure induces changes in nonhuman primate offspring cardiometabolic and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *J Clin Invest.* 2007;117:1058-67.
- 64 Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell MJ, Newell-Price J, et al. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1548-54.
- 65 Debono M, Price JN, Ross RJ. Novel strategies for hydrocortisone replacement. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:221-32.
- 66 Debono M, Ross RJ, Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:719-29.
- 67 Verma S, Vanryzin C, Sinaii N, Kim MS, Nieman LK, Ravindran S, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed- and extended-release hydrocortisone (Chronocort) vs. conventional hydrocortisone (Cortef) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:441-7.
- 68 Lovas K, Husebye ES. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:109-12.
- 69 Lovas K, Husebye ES. Replacement therapy for Addison's disease: recent developments. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17:497-509.
- 70 Bryan SM, Honour JW, Hindmarsh PC. Management of altered hydrocortisone pharmacokinetics in a boy with congenital adrenal hyperplasia using a continuous subcutaneous hydrocortisone infusion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3477-80.

- 71 Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, et al. Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4161-72.
- 72 Laue L, Merke DP, Jones JV, Barnes KM, Hill S, Cutler GB, Jr. A preliminary study of flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3535-9.
- 73 Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler GB, Jr. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1114-20.
- 74 Quintos JB, Vogiatzi MG, Harbison MD, New MI. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1511-7.
- 75 Lin-Su K, Vogiatzi MG, Marshall I, Harbison MD, Macapagal MC, Betensky B, et al. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3318-25.
- 76 Van Wyk JJ, Ritzen EM. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2993-8.
- 77 Ogilvie CM, Rumsby G, Kurzwinski T, Conway GS. Outcome of bilateral adrenalectomy in congenital adrenal hyperplasia: one unit's experience. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:405-8.

5. Dosistabellen

Dosierungsvorschläge für die Dauertherapie

Initialtherapie (Tag 1–14) bei Diagnose eines klassischen AGS

Hydrocortison	2–1–2 mg/d	(25 mg/m ² KOF/d)
Fludrocortison	25–25–25 µg/d	(400 µg/m ² KOF/d)
ggf. NaCl 5,85%	2–2–2–2 ml/d	(~0,5 g/d)

Therapie im frühen Säuglingsalter (Tag 15–6. Lebensmonat)

Hydrocortison	1–1–1 mg/d	(7,5 mg/m ² KOF/d)
Fludrocortison	25–25–25 µg/d	(175–400 µg/m ² KOF/d)
ggf. NaCl 5,85%	3–3–3 ml/d	(~0,5 g/d)

Therapie bei Kindern und Jugendlichen im Wachstumsalter

Hydrocortison	10–15 mg/m ² KOF/d	
		in drei Einzeldosen (50%–25%–25%)
Fludrocortison	25–100 µg/m ² KOF/d	
		in ein bis zwei Einzeldosen

Therapie nach Wachstumsende bei klassischem AGS

Hydrocortison

10–15 mg/m² KOF/d in drei Einzeldosen (50%–25%–25%)

oder

Prednisolon

2–3 mg/m² KOF/d in zwei Einzeldosen (66%–0%–33%)

oder

Dexamethason

0,125–0,2 mg/m² KOF/d in einer Einzeldosis

plus

Fludrocortison

25–100 µg/m² KOF/d in ein bis zwei Einzeldosen

Therapie des nicht klassischen AGS

Keine Therapie

oder

Hydrocortison 7,5–12,5 mg/m² KOF/d in einer Einzeldosis

oder

Ethinylestradiol + Cyproteronacetat 0,035 mg + 2 mg/d

oder

Ethinylestradiol + Dienogest 0,03 mg + 2 mg/d

oder

Ethinylestradiol + Chlormadinonacetat 0,05 mg + 1 mg/d

Perioperative Hydrocortisontherapie

Perioperative Hydrocortisontherapie bei AGS

Prä-OP-Tag	2 mg/kg/d in drei gleichen Einzeldosen
OP-Tag	4 mg/kg/d in drei gleichen Einzeldosen
1. Post-OP-Tag	3 mg/kg/d in drei gleichen Einzeldosen
2.–3. Post-OP-Tag	2 mg/kg/d in drei gleichen Einzeldosen
4.–5. Post-OP-Tag	1 mg/kg/d in drei gleichen Einzeldosen
ab 6. Post-OP-Tag	bisheriger Erhaltungsbedarf

Notfalltherapie bei AGS

Akutmaßnahmen zur Vermeidung einer Entgleisung bei AGS

Erhöhung von Hydrocortison auf die 3–5-fache Tagesdosis

Parenterale Glukokortikoide, falls keine orale Gabe möglich

Regelmäßige Kohlenhydratzufuhr

Hydrocortisontherapie bei Addison-/Salzverlustkrise

1. initialer Hydrocortison Bolus

< 6 Monate	25 mg i.v.
6 Monate–6 Jahre	50 mg i.v.
> 6 Jahre	100 mg i.v.

2. Hydrocortisondauerinfusion mit 150 mg/m² KOF/d

3. Volumenexpansion und NaCl-Zufuhr

PD Dr. med. Felix G. Riepe
Universitätsklinik Kiel
Schwanenweg 20
24105 Kiel
0431-597-1797
friepe@pediatrics.uni-kiel.de

A large, abstract graphic on the left side of the page, consisting of several overlapping, curved shapes in shades of teal and blue, resembling a stylized 'F' or a series of flowing lines.

biomedpark Medien GmbH, Heidelberg • ISBN 978-3-00-033942-4

FERRING

ARZNEIMITTEL