



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Preconceptioneel advies bij AGS

Inhoudsopgave

Preconceptioneel advies bij AGS	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Preconceptioneel advies bij AGS	3
Preïmplantatie genetische diagnostiek bij AGS	4
Dexamethasonbehandeling / expectatief beleid bij AGS	7
Organisatie van zorg bij AGS	20

Startpagina - Preconceptioneel advies bij AGS

Waar gaat deze richtlijn over?

Ouders die beide drager zijn van een mutatie in het *CYP21A2* of *CYP11B1* gen resulterende in respectievelijk 21-hydroxylase deficiëntie of 11-betahydroxylase deficiëntie hebben 25% kans op een kind met het adrenogenitaal syndroom (AGS). Bij een meisje met klassiek AGS is er een kans op virilisatie van het uitwendige genitaal. Er zijn een aantal opties waarvoor gekozen kan worden indien er een zwangerschapswens bestaat waarbij er een verhoogde kans is dat het kind klassiek AGS krijgt: 1) preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD); 2 dexamethasonbehandeling in utero; en 3) een expectatief beleid (geen PGD, geen dexamethasonbehandeling), waarbij er, waar nodig en indien gewenst postnataal of op latere leeftijd een operatieve behandeling plaats kan vinden. Het is belangrijk dat paren met een zwangerschapswens waarbij er een verhoogde kans is dat het paar een kind met klassiek AGS krijgt, goed worden geïnformeerd over deze verschillende opties.

Deze richtlijn gaat specifiek in op:

- De plaats van PGD in het geval van een zwangerschapswens waarbij er een verhoogde kans is dat het paar een kind met klassiek AGS krijgt.
- De plaats van dexamethasonbehandeling ten opzichte van expectatief beleid bij een zwangerschap waarbij er een verhoogde kans is dat het kind klassiek AGS heeft.
- De randvoorwaarden: hoe kan de preconceptionele counseling bij klassiek AGS het beste worden georganiseerd en welke informatie moet er minimaal gegeven worden?

Hoewel zwangerschapsbeëindiging ook een mogelijke optie is bij paren met een verhoogd risico op een erfelijke aandoening bij hun kind (veelal nadat een vlokkentest heeft aangetoond dat het kind is aangedaan) wordt deze optie niet behandeld in deze richtlijn.

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor (toekomstige) ouders die een zwangerschapswens hebben en waarbij er een verhoogde kans is dat hun kind klassiek AGS krijgt.

Voor patiënten

<https://www.thuisarts.nl/adrenogenitaal-syndroom/ik-heb-misschien-verhoogde-kans-op-kind-met-ags>

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor de richtlijn is genomen door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. De richtlijn is ontwikkeld door een commissie bestaande uit afgevaardigden van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Nederlandse Vereniging voor Urologie, Vereniging Klinische Genetica Nederland, Nederlands Instituut van Psychologen, Bijnierversing NVACP.

Preïmplantatie genetische diagnostiek bij AGS

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) in het geval van een zwangerschapswens waarbij er een verhoogde kans is dat het paar een kind met AGS krijgt?

Aanbeveling

Informeer een paar met een zwangerschapswens en een verhoogde kans op een kind met klassieke AGS over de mogelijkheid van PGD.

Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De kans op zwangerschap bij PGD is vergelijkbaar met die bij een reguliere IVF-behandeling en bedraagt ongeveer 20% per plaatsing. De slagingskans van de behandeling is meestal groter, want vaak worden er meerdere embryo's verkregen na één punctie. Het behandeltraject kan lang duren.

Het grote voordeel van PGD is dat de uitkomst van een zwangerschap in het merendeel van de gevallen een kind zonder AGS is (zie ook hieronder). Dit betekent dat veel van de nadelen van expectatief beleid en de dexamethasonbehandeling niet meer van toepassing zijn. Daarnaast hoeft het kind niet levenslang medicatie te gebruiken.

Hoewel de betrouwbaarheid van PGD hoog is, blijft er een kleine kans (2-5%) bestaan dat het kind de aandoening heeft waarvoor de procedure is gedaan. Daarom wordt vrouwen die zwanger zijn na PGD prenatale diagnostiek (PND; onderzoek tijdens de zwangerschap) aangeboden. In de praktijk gebeurt deze PND echter zelden tot nooit. Als er PGD voor AGS wordt gedaan, wordt er niet tegelijkertijd gekeken naar trisomieën (QF-PCR). Een QF-PCR kan wel bij PND.

De voor PGD noodzakelijke biopsie van een drie tot vijf dagen oud embryo schaadt, voor zover bekend, de ontwikkelingskansen van het embryo niet: er wordt in de literatuur geen verhoogd aantal aangeboren afwijkingen na PGD gerapporteerd in vergelijking tot de behandeling van alleen IVF/ICSI. Er wordt toestemming gevraagd aan vrouwen die zwanger zijn geworden na PGD om na de geboorte van het kind naar diens gezondheid te informeren.

Een nadeel voor vrouwen die kiezen voor PGD is dat zij een IVF-behandeling moeten ondergaan, een behandeling (inclusief stimulatie) met intensieve ziekenhuiscontroles en mogelijke bijwerkingen. Eén van de complicaties van de stimulatie is het ovarieel hyperstimulatiesyndroom, welke in zeldzame gevallen (0,1-2%) kan leiden tot een ziekenhuisopname. Complicaties van de noodzakelijke punctie kunnen bloedingen (minder

dan 1%) en infecties (minder dan 1%) zijn. Er is geen hoger risico op bijv. borstkanker beschreven. Afhankelijk van welk stimulatieschema gekozen wordt zal een IVF-behandeling één tot twee maanden duren. Meer informatie over de PGD kan gevonden worden op de website: <https://www.pgdnederland.nl/>.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het paar moet een afweging maken tussen een intensieve en belastende behandeling en andere mogelijkheden zoals dexamethasonbehandeling in utero of expectatief beleid die elk hun eigen voor- en nadelen hebben. Voor een paar is het fijn als PGD als optie beschikbaar is.

Kosten (middelenbeslag)

Een IVF-behandeling gecombineerd met PGD kost ongeveer 5500 euro per behandeling. Momenteel worden er drie PGD-behandelingen vergoed (met aftrek van eigen risico). De meeste patiënten zullen de kosten geen reden vinden om geen PGD-behandeling te starten.

Als andere familieleden onderzocht moeten worden ten behoeve van het PGD-traject van de wensouders, worden de bijbehorende kosten, wanneer mogelijk, gedeclareerd op de zorgverzekering van het wenspaar en anders op zorgverzekering van het onderzochte familielid.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Er zijn voor dit aspect geen noemenswaardige bezwaren vanuit het veld die van invloed zijn op de besluitvorming.

Haalbaarheid en implementatie

Er zijn voor dit aspect geen noemenswaardige bezwaren vanuit het veld, die van invloed zijn op de besluitvorming. AGS is opgenomen als indicatie voor PGD. Tot 2017 zijn er 4 paren (totaal 5 cycli) bij wie PGD is verricht voor AGS.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

PGD heeft duidelijke voor- en nadelen. De nadelen zijn met name voor de moeder en de voordelen met name voor het kind. Het is belangrijk dat het paar in het geval van een zwangerschapswens en een verhoogde kans om een kind met AGS te krijgen, een goede afweging kan maken. Hiervoor is het belangrijk dat de ouders op de hoogte zijn van de mogelijkheden, waaronder die van PGD. Aan PGD zijn kosten verbonden die door de zorgverzekering worden vergoed.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij PGD worden embryo's onderzocht op een genetische aandoening die in de familie aanwezig is; het doel is om embryo's met en zonder de aandoening van elkaar te onderscheiden. Alleen embryo's zonder de aandoening zullen in de baarmoeder worden geplaatst. Om embryo's te verkrijgen is een gynaecologische voorbereiding nodig, met een IVF- of ICSI-behandeling. Bij deze behandeling wordt met behulp van hormonen de eicelrijping op gang gebracht; als er voldoende eicellen zijn gerijpt volgt er een punctie. In het

laboratorium worden eicellen en zaadcellen samengevoegd en wordt de bevruchting tot stand gebracht. Een bevruchte eicel gaat zich delen en van het zo ontstane embryo kunnen één of twee cellen worden weggenomen; op deze cellen zal het genetisch onderzoek worden verricht.

PGD wordt uitgevoerd bij paren die een sterk verhoogd risico hebben op het krijgen van een kind met een erfelijke aandoening. Net als bij andere erfelijke aandoeningen kan bij klassiek AGS de optie voor PGD afgewogen worden tegenover andere mogelijkheden; in het specifieke geval van AGS zijn dit de dexamethasonbehandeling of expectatief beleid (zie ook de [Algemene inleiding](#) en de modules '[Dexamethasonbehandeling / expectatief beleid](#)' en '[Organisatie van zorg](#)').

Voor een informatief gesprek kunnen paren terecht in het Maastricht UMC+, UMC Utrecht, UMCG (Groningen), of Amsterdam UMC. Voor een intakegesprek voor PGD dient het paar naar het Maastricht UMC+ te komen. Het voorbereidend gynaecologisch onderzoek en de IVF-behandeling kunnen plaatsvinden in het Maastricht UMC+, UMC Utrecht, UMCG en Amsterdam UMC. De daadwerkelijke PGD (technische procedure) vindt in het Maastricht UMC+ plaats.

In deze module wordt verder ingegaan op de voor- en nadelen van deze optie.

Samenvatting literatuur

Er is gekozen om voor de uitgangsvraag geen systematische literatuuranalyse uit te voeren, aangezien er niet getwijfeld wordt aan de effectiviteit van PGD; de uitkomst van een zwangerschap waarbij er gebruik is gemaakt van PGD zal normaliter een kind zijn zonder AGS (het kind kan wel drager zijn van een *CYP21A2* of *CYP11B1* mutatie). Het is daarmee ook onwaarschijnlijk dat er binnen studies een vergelijking wordt gemaakt tussen PGD en een dexamethasonbehandeling of expectatief beleid met betrekking tot de uitkomsten van het kind. De aanbevelingen zijn tot stand gekomen op basis van de overwegingen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2020

Laatst geautoriseerd : 08-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Dexamethasonbehandeling / expectatief beleid bij AGS

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van dexamethasonbehandeling versus expectatief beleid bij een zwangerschap waarbij er een verhoogde kans is dat het kind AGS heeft?

Aanbeveling

Informeer een paar met een zwangerschapswens en een verhoogde kans op een kind met klassieke AGS over de mogelijkheid van prenatale dexamethasonbehandeling.

Geef hierbij aan dat deze behandeling waarschijnlijk effectief is ter vermindering van virilisatie bij een meisje met AGS, maar dat er weinig gegevens beschikbaar zijn met betrekking tot de veiligheid op korte en lange termijn.

Informeer een paar met een zwangerschapswens en een verhoogde kans op een kind met klassieke AGS over de mogelijkheid van expectatief beleid.

Geef hierbij aan dat er kans is op een geviriliseerd meisje, bij wie operatieve behandeling nodig kan zijn. Een operatieve behandeling kent ook beperkingen en mogelijke complicaties.

Overweeg ouders ook op de hoogte te brengen van de maatschappelijke discussie over het zelfbeschikkingsrecht van kinderen, waardoor niet uitgesloten kan worden dat deze operaties op jonge leeftijd op termijn wettelijk worden beperkt.

Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Dexamethasonbehandeling

De prenatale behandeling van de zwangere met dexamethason is erop gericht de ernst van virilisatie van een meisje met klassieke AGS te verminderen. De bovengenoemde literatuurstudie heeft, zoals te verwachten was, slechts observationele studies aan het licht gebracht. Deze studies hebben per definitie een lage bewijskracht en in combinatie met het hoog risico op bias en het klein aantal bestudeerde kinderen, leidt dit tot een *Zeer laag GRADE* conclusie met betrekking tot het virilisatie-verlagend effect. Toch komt bij bestudering van deze observationele studies het beeld naar voren dat dexamethasonbehandeling (mits geïnitieerd < acht weken zwangerschapsduur of < zes weken postconceptie) een verlagend effect lijkt te hebben op de graad van virilisatie (New, 2001 en Lajic, 1998). Dit wordt ook onderschreven door de resultaten van een retrospectieve cohortstudie (Tardy, 2014; niet opgenomen in de literatuursamenvatting). In deze studie hadden 12 van de 17 meisjes met AGS die de gehele prenatale periode waren behandeld een normaal vrouwelijk genitaal. Bij de vijf meisjes die wel een afwijkend Prader stadium hadden was de moeder later gestart met het nemen van dexamethason. Deze resultaten bevestigden het beeld uit New (2001) dat

het belangrijk is dat er tijdig wordt gestart met de behandeling, en idealiter vóór acht weken zwangerschapsduur. Daarnaast refereert Tardy (2014) aan de individuele gevoeligheid van moeder en foetus voor dexamethason. Om deze reden is niet van tevoren te voorspellen hoe groot het effect zal zijn en welke bijwerkingen zullen optreden. Elke mate van verlaging van virilisatie kan echter klinisch relevant zijn voor kind en ouders.

Indien er daadwerkelijk sprake is van een meisje met AGS wordt er normaliter gekozen om de behandeling tot de geboorte te continueren. Het is echter belangrijk dat in de toekomst ook onderzocht wordt of het mogelijk is om na het eerste trimester te stoppen met de dexamethasonbehandeling (zie ook de Kennislacune in de aanvullende producten).

Voor de overige cruciale uitkomstmaten zijn spaarzame tot geen data beschikbaar. Er ligt op dit vlak een duidelijke kennislacune (zie ook de kennislacune).

De bevindingen in de huidige literatuuranalyse komen overeen met de bevindingen in de meta-analyse van Mercè Fernández-Balsells (2010). Zij selecteerden vier vergelijkende (observationale) studies die eveneens foetale of maternale uitkomst rapporteerden. Zij concludeerden dat het erop lijkt dat dexamethasongebruik leidt tot minder prenatale virilisatie, maar dat data over lange termijn metabole en cardiovasculaire effecten ontbreken en dat data over cognitieve en neuropsychologische effecten inconsistent en schaars zijn. Zij benadrukken dat de prenatale dexamethasonbehandeling wel de enige medicamenteuze optie is om virilisatie tegen te gaan en dat de keuze rondom deze behandeling per definitie sterk wordt beïnvloed door waarden en voorkeuren van het ouderpaar, en dat het erg van belang is om het ouderpaar intensief te informeren over de potentiële risico's en voordelen van de behandeling en over de bestaande onzekerheid in de literatuur.

In de Endocrine Society Clinical Practice Guideline over AGS (Speiser, 2018) wordt door de auteurs een hoger gewicht toegekend aan het voorkomen van onnodige prenatale blootstelling van de foetus en moeder aan dexamethason en vermijden van mogelijke schade door deze blootstelling dan aan het minimaliseren van de emotionele schade welke het hebben van een atypische genitale ontwikkeling teweeg kan brengen bij ouders en kinderen. De auteurs adviseren deze therapie als experimenteel te blijven beschouwen en, indien toegepast, dit te doen binnen een research setting, zodat betere follow-up data beschikbaar komen.

Uit dierstudies is bekend dat prenataal toegediend dexamethason is geassocieerd met het ontstaan van schisis in knaagdieren (Ma, 2018). In de genoemde studies bij AGS wordt schisis niet genoemd. Er is een case report over een meisje met AGS dat geboren werd met een orofaciale schisis na een zwangerschap waarin moeder was behandeld met dexamethason ter preventie van foetale virilisatie. In de familie kwam wel al één geval van schisis voor. Vergeleken met de index patiënte had deze patiënte een 2 Prader stadia lagere graad van virilisatie dan haar zus (Rijk, 2017).

Expectatief beleid

Wanneer het paar met een risico op een kind met klassieke AGS niet kiest voor PGD noch voor dexamethasontherapie, volgt een expectatief beleid. Afhankelijk van het genotype van beide ouders is er een kans van 12,5 - 25% op een meisje met klassieke AGS en enige mate van prenatale virilisatie. Zoals

beschreven in de inleiding is er bij een meisje met AGS vaak sprake van een mate van virilisatie van de uitwendige geslachtsorganen (clitoris en schaamlippen en het onderste gedeelte van de vagina). De mate van virilisatie wisselt per patiënt. Milde virilisatie bij een meisje met AGS wordt soms bij de geboorte niet opgemerkt, maar ook bij een uitgesproken virilisatie kan de diagnose AGS bij de geboorte worden gemist en wordt het meisje in eerste instantie aangezien voor een jongen.

Bij ernstige virilisatie kan operatieve behandeling geïndiceerd zijn. Wanneer de schaamlippen met elkaar zijn vergroeid en het onderste gedeelte van de vagina te nauw is of niet is aangelegd zal een operatie nodig zijn om bijv. urineweginfecties te voorkomen, het menstratiebloed goed te kunnen laten afvloeien, tampons te kunnen gebruiken of om geslachtsgemeenschap (coïtus) mogelijk te maken. Echter, het reconstrueren van een functionele vagina lukt niet altijd met één operatie. Met name bij een hogere mate van virilisatie kunnen meerdere operaties nodig zijn om het onderste deel van de vagina te reconstrueren. Hiernaast kunnen aanvullende behandelingen, zoals het oprekken van de vagina opening (pelottetherapie), geïndiceerd zijn.

Een vergrote clitoris kan operatief worden verkleind. Na de operatie kan echter verminderde gevoeligheid van de clitoris ontstaan, wat nadelige gevolgen kan hebben voor de seksuele functie. Omdat de clitorisgrootte na de geboorte door de behandeling met bijnierhormonen (substitutie therapie) spontaan kan afnemen, wordt meestal gewacht met een dergelijke operatie en wordt het lichamelijke onderzoek na een aantal weken tot maanden herhaald alvorens een operatie wordt overwogen.

Operaties aan de uitwendige genitalia zijn niet bij alle geviriliseerde meisjes/vrouwen met AGS nodig, en het type operatie(s) verschilt per patiënt. Of één of meerdere operatie(s) van de clitoris, schaamlippen of vagina geïndiceerd is, en op welke leeftijd deze het beste kan/kunnen plaatsvinden, is van vele factoren afhankelijk en verschilt per patiënt. Daarnaast moet meegenomen worden dat een normale anatomie, niet altijd betekent dat er een normale functionaliteit zal zijn. Operatieve behandeling kent ook beperkingen, vooral bij patiënten met een hogere virilisatie graad (Prader stadium 4 of 5) is het verkrijgen van een functioneel 'volledig normale' vagina met ruime en soepele introitus, niet altijd mogelijk. Ook postoperatieve complicaties komen voor, zoals vagina stenosen. Een vrouw met AGS die een vaginaplastiek heeft ondergaan zal bij een zwangerschap meestal via een primaire sectio bevallen.

Het besluitvormingsproces omtrent de postnatale of latere medische behandeling, inclusief de eventuele operatieve behandeling bij een pasgeboren meisje met AGS, is een langdurig traject waarbij geen overhaaste beslissingen worden genomen. In nauwe samenspraak met het meisje en/of haar ouders en het multidisciplinaire behandelteam zullen alle voor- en nadelen zorgvuldig worden afgewogen. De behandeling is daardoor altijd individueel.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het patiëntperspectief is complex. Degene die wel of niet voor de dexamethasonbehandeling kiest en deze toepast en ondergaat (moeder), is niet degene voor wie het uiteindelijke effect bedoeld is (kind in utero). De counseling rondom het wel/niet behandelen wordt geboden aan de ouders, het kind kan daarin logischerwijs niet meebeslissen.

Ouders zien als voordeel van de dexamethasonbehandeling dat de ernst van virilisatie bij meisjes met een

klassieke vorm van AGS vermindert en dat aanvullend operatief ingrijpen (postnataal) kan worden beperkt of vermeden. Ouders zien als nadeel dat er weinig bekend is over de risico's van de behandeling voor hun kind op korte of lange termijn en dat zij daardoor wisselende adviezen krijgen. Wanneer de ouders hebben gekozen voor expectatief beleid en het meisje is ernstig geviriliseerd, kan er sprake zijn van een schuldgevoel. Ouders van geviriliseerde dochters kunnen ook ambivalente gevoelens hebben; enerzijds op zien tegen operaties, maar anderzijds wensen dat de genitalia er normaal uit zien.

Als de moeder zelf AGS heeft, dan neemt zij vanzelfsprekend haar eigen ervaring rondom haar urogynaecologische behandelgeschiedenis mee in de besluitvorming omtrent het wel of niet kiezen voor dexamethason behandeling. Het is aannemelijk dat dit een zeer individueel bepaalde stempel drukt op de behandelkeuzes.

In drie studies (Lajic, 1998; Trautman, 1996 en New, 2001) werd aan moeders die dexamethasontherapie hadden gehad, gevraagd of zij die behandeling bij een nieuwe zwangerschap weer zouden kiezen. Hierbij opteerde het grootste deel van de moeders opnieuw voor deze behandeling.

Kosten (middelenbeslag)

Als de graad van virilisatie lager is, dan zou dit kunnen leiden tot mindere noodzaak tot operatief ingrijpen, met bijbehorende controles en kosten. Er zijn geen gegevens over de kosteneffectiviteit van de behandeling voorhanden.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Vanuit het veld zijn in de loop van de jaren morele en ethische bezwaren gerezen bij de prenatale dexamethasonbehandeling. Deze bezwaren komen onder meer voort uit de overweging dat prenatale dexamethasonbehandeling effect zou kunnen hebben op het psychisch functioneren en dat er weinig bekend is over de lange termijn veiligheid.

Verder is een overweging dat per definitie ook kinderen die überhaupt niet geviriliseerd zullen raken (en dus geen baat hebben bij de therapie), toch tijdelijk worden blootgesteld aan dexamethason. De kans dat een ouderpaar, waarvan beide ouders drager zijn, een meisje met AGS krijgt is 1 op 8. Omdat de behandeling zo vroeg mogelijk in de zwangerschap moet worden gestart, dus nog voordat het geslacht bekend is, betekent dat de kans 7 op 8 is dat de foetus achteraf gezien onterecht tijdelijk wordt behandeld. Er zijn wel ontwikkelingen gaande dat foetale geslachtsbepaling zeer vroeg in de zwangerschap al uitsluitsel kan geven over het geslacht. Dit zou ertoe kunnen leiden dat eerst deze bepaling wordt afgewacht, alvorens de behandeling te starten bij alleen de vrouwelijke embryo's. Met dit beleid zouden minder foetussen onterecht worden behandeld met dexamethason. Er zijn op dit moment echter nog relevante beperkingen aan deze techniek.

Ook is er de laatste 15 jaar een maatschappelijke discussie gaande over het zelfbeschikkingsrecht van een kind om op oudere leeftijd het geslacht zelf te mogen bepalen (man, vrouw of gender variant) en eveneens zelf te mogen kiezen voor een eventuele operatieve behandeling (Jesus, 2018). De werkgroep is van mening dat de mogelijkheid voor ouders om weloverwogen te kiezen voor een operatieve behandeling van hun dochter op jonge leeftijd behouden moet blijven. Het is echter niet geheel uit te sluiten dat deze

maatschappelijke discussie gevolgen kan hebben voor een eventuele operatieve behandelingsmogelijkheid van meisjes met AGS op jonge leeftijd, en dat deze wordt beperkt. De werkgroep acht het van belang om ouders, mocht dit in de toekomst relevant worden, hier preconceptioneel over te informeren.

Haalbaarheid en implementatie

De dexamethasonbehandeling bestaat uit het voorschrijven van dexamethasontabletten aan de zwangere vanaf het begin van de zwangerschap, voor een periode die gedurende de zwangerschap nader wordt bepaald. Deze periode is afhankelijk van 1) het geslacht van het kind en 2) bij een meisje, of ze al dan niet AGS heeft. Voor dit proces is foetale geslachtsbepaling nodig (gecoördineerd door een afdeling prenatale counseling/genetica, in combinatie met Sanquin). Indien de foetus een meisje is, is rondom week 12 een vlokkentest noodzakelijk voor genetisch onderzoek naar het bestaan van AGS.

Met bovenstaande is in Nederland voldoende ervaring opgedaan en er worden dan ook met betrekking tot dit aspect geen bezwaren verwacht die van invloed zijn op de besluitvorming met betrekking tot deze uitgangsvraag.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Op basis van de beschreven voor- en nadelen van de dexamethasonbehandeling en van het expectatieve beleid, en het beschreven patiëntenperspectief raadt de werkgroep aan om ouders, bij wie de kans bestaat op de geboorte van een meisje met de klassieke vorm van AGS, te informeren over de mogelijkheid van prenatale dexamethasonbehandeling.

Onderbouwing

Achtergrond

Ouders die beide één of meer mutatie(s) in het *CYP21A2* of *CYP11B1* gen hebben, hebben respectievelijk 25% tot 50% kans op een kind met het adrenogenitaal syndroom (AGS). Indien het een vrouwelijke foetus betreft, dan is er kans op virilisatie van het uitwendige genitaal (de clitoris en het onderste deel van de vagina). Om virilisatie te voorkomen of te verminderen wordt sinds de zeventiger jaren van de vorige eeuw gebruik gemaakt van dexamethasonbehandeling van de zwangere vrouw. Deze therapie is omstreden en wordt door de Endocrine Society, ook in hun recente richtlijn (Speiser, 2018), als experimenteel beschouwd. Het knelpunt is gelegen in de beperkte beschikbaarheid van systematisch verzamelde data met betrekking tot de veiligheid, bijwerkingen en lange termijn gevolgen van deze intra-uteriene behandeling voor het kind. Daarbij speelt ook mee dat een groot gedeelte van de kinderen de behandeling, achteraf gezien, onnodig hebben gekregen gedurende een periode in utero (bijv. dochters die geen AGS blijken te hebben).

Conclusies

Maternale uitkomstmaten

- GRADE	Vanwege het ontbreken van gegevens is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van prenatale dexamethasonbehandeling ten opzichte van geen behandeling op de maternale uitkomstmaten bijnierschorsinsufficiëntie en psychopathologie bij zwangeren die risico lopen dat het kind AGS heeft.
---------	--

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of een prenatale dexamethasonbehandeling bij zwangeren die risico lopen dat het kind AGS heeft effect heeft op het cardiovasculair risico of het vóórkomen van diabetes, hypertensie en overgewicht bij de zwangere.</p> <p><i>Bronnen: Lajic (1998), New (2001)</i></p>
----------------------------	--

Neonatale uitkomsten/ uitkomstmaten voor het kind

- GRADE	<p>Vanwege het ontbreken van gegevens is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van prenatale dexamethasonbehandeling op het cardiovasculair risico, kwaliteit van leven/psychoseksueel functioneren, de aangeboren afwijkingen en het aantal en soort ingrepen bij het kind.</p>
----------------	--

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of een prenatale dexamethasonbehandeling effect heeft op het latere cognitief functioneren en gedragsproblemen bij foetussen <i>at risk</i> voor AGS.</p> <p><i>Bronnen: Karlsson (2017), Trautman (1995), Meyer-Bahlburg (2004)</i></p>
----------------------------	--

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of een prenatale dexamethasonbehandeling effect heeft op het geboortegewicht en groei bij foetussen <i>at risk</i> voor AGS.</p> <p><i>Bronnen: Lajic (1998), New (2001)</i></p>
----------------------------	--

Zeer laag GRADE	<p>Het is mogelijk dat een prenatale dexamethasonbehandeling een verlagend effect heeft op de mate van virilisatie bij vrouwelijke foetussen <i>met</i> AGS.</p> <p><i>Bronnen: Lajic (1998), New (2001)</i></p>
----------------------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Twee van de geïncludeerde studies zijn uitgevoerd door een Scandinavische studiegroep en de drie overige studies zijn uitgevoerd door een Amerikaanse studiegroep. Waarschijnlijk nam een gedeelte van de patiënten deel aan meerdere van de geïncludeerde studies. Om deze reden maken we bij de beschrijving van de studies onderscheid tussen de studies van deze twee studiegroepen.

Studies uit Scandinavië

Lajic (1998) was een retrospectieve studie naar de uitkomsten van prenatale diagnostiek en dexamethasonbehandeling (start voor AD 8 weken en 20µg/kg/dag verdeeld over drie momenten) bij 44 *at risk* zwangerschappen tussen 1985 en 1995. De statussen van de *maternity health care centers* werden gebruikt om inzicht te krijgen in de groei, het gewicht en de hoofdomtrek van de kinderen. Eén tot vijf jaar na de diagnose werd door de moeders een vragenlijst over het welzijn tijdens de zwangerschap ingevuld. Een aantal van de kinderen *at risk* had een oudere aangedane broer (n=7) of zus (n=6) die als indexpatiënt diende.

De uitkomsten van de behandelde kinderen werden vergeleken met die van de oudere broer of zus, en de resultaten van deze vergelijking zijn opgenomen in deze literatuursamenvatting. De in deze studie gemaakte vergelijking tussen zwangeren/kinderen behandeld met dexamethason en gematchte controles uit de *maternity health care centers* wordt in deze literatuursamenvatting buiten beschouwing gelaten.

Karlsson (2017) was een observationele studie waarin de cognitieve ontwikkeling van patiënten met AGS (>16 jaar oud) werd onderzocht. Primair werd in deze studie een vergelijking gemaakt tussen patiënten met AGS (n=55) en een op leeftijd en geslacht gematchte controlegroep bestaande uit inwoners van Stockholm (n=58). Deze vergelijking beantwoordt onze zoekvraag niet en wordt verder buiten beschouwing gelaten. Er zijn echter ook negen patiënten (vier vrouwen en vijf mannen) geïnccludeerd in de AGS-groep die prenataal waren behandeld met dexamethason, en de resultaten van deze vrouwen en mannen zijn apart gerapporteerd en in deze samenvatting geïnccludeerd. Bij de deelnemers werden er gestandaardiseerde neuropsychologische testen afgenomen door een psycholoog: subtesten van de Wechsler Adult Intelligence Scale-IV (WAIS-IV) (matrices; vocabulary) als algemene maat voor intelligentie, andere subtesten van de WAIS-IV (digit span; coding), de 'Span Board' test van de Weschler Memory Scales-III (WMS-III), de Stroop test, en de Barkley Deficit in Executive Functioning Scale -Short Form (B-DEFS-SF) om de executieve functies in kaart te brengen en de List learning subtest van de WMS-III om het leervermogen en lange termijn geheugen te bepalen. De vrouwen die geen dexamethason behandeling hadden gekregen waren net wat ouder (25,3 jaar versus 21,6 jaar) en hun moeders hadden vaker een universitaire studie gedaan (44,4% versus 20%) dan de vrouwen die wel behandeld waren met dexamethason. Bij de mannen viel op dat de vijf mannen die waren behandeld met dexamethason allemaal universitair geschoold waren, tegen 18,8% van de mannen die niet waren behandeld.

Amerikaanse studies

Trautman (1995) was een cross-sectionele studie waarin moeders (n=38, 40 kinderen) die tijdens hun zwangerschap waren verwezen voor prenatale diagnostiek (vlokkentest/vruchtwaterpunctie) in verband met AGS, vragenlijsten hebben ingevuld over de algemene ontwikkeling, gedragsproblemen en het temperament van hun kind(eren). Van de 40 kinderen waren 26 prenataal behandeld met dexamethason. In de behandelde groep was de behandeling gestart tussen zwangerschapsduur van 1 en 21 weken (mediaan 7 weken) en, indien de foetus mannelijk of onaangedaan was, tussen zwangerschapsduur van 9 en 24 weken weer gestopt. De gemiddelde duur van behandeling was 8,9 weken en de cumulatieve dosis dexamethason varieerde tussen 21 en 322 mg. Zes van de 40 kinderen (twee meisjes) bleken AGS te hebben, vijf waren prenataal behandeld met dexamethason. Ten tijde van de studie waren de kinderen gemiddeld (SD) 2,5 (1,3) jaar oud. De ontwikkeling (Revised Denver Prescreening Development Questionnaire (R-DPDQ) en de Minnesota Child Development Inventory (MCDI)), gedragsproblemen (Child Behavior Checklist for Ages 2-3 of de Child Behavior Checklist for ages 4-18) en temperament (Infant Temperament Questionnaire (ITQ), Toddler Temperament Questionnaire (TTQ), of de Behavioral Style Questionnaire (BSQ), en de EAS Temperament Survey for Children) van de kinderen werden onderzocht. Er zijn in deze studie alleen éénzijdige testen gedaan, aangezien de auteurs alleen negatieve effecten verwachtten.

New (2001) was een groot cohortonderzoek. Data van 532 evalueerbare (dat wil zeggen: geen (spontane) abortus, geboren, levend in de Verenigde Staten, en follow-up informatie beschikbaar) gescreende zwangerschappen werden onderzocht. Screening vond plaats vanaf 1978 en vanaf 1986 is men zwangeren *at*

risk antenataal met driemaal daags 6,7 µg/kg (20 µg/kg per dag in totaal) dexamethason gaan behandelen. De dexamethasonbehandeling werd normaliter gestart voor een zwangerschapsduur van 10 weken, en op dat moment was nog niet bekend of de foetus was aangedaan.

Van de 532 geëvalueerde patiënten bleken 105 foetussen aangedaan (klassieke AGS). Van deze 105 foetussen waren er 61 vrouwelijk (n=49 behandeld met dexamethason) en 44 mannelijk (n=27 behandeld met dexamethason).

Men heeft bij de resultatensectie aangegeven hoeveel patiënten waren meegenomen in de betreffende analyses. Deze aantallen zijn echter vaak niet terug te herleiden en informatie over missende gegevens ontbreekt.

Meyer-Bahlburg (2004) was een cross-sectionele studie waarin de cognitieve en motorische ontwikkeling van prenataal met dexamethason behandelde kinderen (0-12 jaar, n=174) werd vergeleken met kinderen die geen prenatale behandeling hadden gehad (n=313). De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 5,55 jaar (SD=3,46). De afgenomen vragenlijsten waren afgestemd op de leeftijd van het kind: de Kent Infant Development Scale (KIDS) voor kinderen tussen de 0 en 15 maanden; de age-delay score van de Revised Prescreening Developmental Questionnaire (RPDQ of Revised Denver) voor kinderen tussen 0 maanden en 6 jaar; de Child Development Inventory (CDI) voor kinderen tussen de 15 maanden tot 6 jaar); en items van Deel 1 van de Child Behavior Check List en de School Competence scale voor kinderen tussen de 6 tot 12 jaar. Naast t-testen en χ^2 -testen zijn stepwise hiërarchische regressieanalyses uitgevoerd om te kunnen corrigeren voor mogelijke confounders.

Resultaten – Maternale uitkomstmaten

Cardiovasculair risico, diabetes, hypertensie, overgewicht

Karlsson (2017), Trautman (1995) en Meyer-Bahlburg (2004) hebben deze uitkomstmaten niet onderzocht

Lajic (1998) rapporteerde dat de vrouwen (n=13) tijdens de zwangerschap waarbij zij dexamethason hadden gebruikt niet meer waren aangekomen (uitgedrukt in verandering in BMI) dan bij hun eerdere zwangerschap, zie ook tabel 1.

Tabel 1. Resultaten met betrekking tot toename in BMI tijdens de zwangerschap (Lajic, 1998).

Behandeld met dexamethason	Toename in BMI, gemiddelde (SEM)	Niet behandeld, zwangerschap van indexpatiënt	Toename in BMI, Gemiddelde (SEM)
Aangedane jongens, n=7	6,4 (0,7)	N=7	5,7 (0,4)
Aangedane meisjes, n=6	4,4 (0,4)	N=6	5,7 (0,7)

New (2001) rapporteerde dat het aantal keer voorkomen van de hypertensie in de groep moeders die dexamethason hebben gebruikt tijdens de zwangerschap (18 van de 117, 15%) niet verschilde van het aantal keer dat hypertensie voorkwam in de groep moeders die geen dexamethason tijdens de zwangerschap hebben gebruikt (8 van de 68, 12%, p=0,5). Ook was er geen verschil in het aantal keer voorkomen van

zwangerschapsdiabetes tussen deze twee groepen (behandeld: 9 van de 117 (8%), niet-behandeld: 8 van de 76 (11%), $p=0,34$). Vrouwen behandeld met dexamethason waren wel meer in gewicht aangekomen (36,8 lb; 16,7 kg) dan vrouwen die geen dexamethason hadden gebruikt (29,7 lb (13,5 kg), $p<0,005$).

Bijnierschorsinsufficiëntie

Geen van de geïncludeerde studies heeft deze uitkomstmaat onderzocht.

Psychopathologie

Geen van de geïncludeerde studies heeft deze uitkomstmaat onderzocht of heeft een vergelijking tussen prenatale dexamethasonbehandeling en expectatief beleid kunnen maken.

Resultaten – Neonatale uitkomsten/ uitkomstmaten voor het kind

Kwaliteit van leven/psychoseksueel functioneren

Geen van de geïncludeerde studies heeft deze uitkomstmaat onderzocht.

Cognitief functioneren en gedragsproblemen

Lajic (1998) en New (2001) hebben deze uitkomstmaat niet onderzocht.

Karlsson (2017) concludeerde dat de patiënten (>16 jaar oud) met AGS beschikten over een normale psychometrische intelligentie (of algemene intelligentie), maar dat de executieve functies minder goed ontwikkeld waren dan bij de controlegroep. Bij de mannen werd geen verschil gevonden tussen de groepen. De score op de B-DEFS-SF was bijvoorbeeld voor de prenataal behandelde mannen gemiddeld 30,0 (SD 8,3) en voor de niet-behandelde mannen gemiddeld 32,6 (SD 10,8). Prenataal behandelde vrouwen scoorden echter slechter dan vrouwen die niet behandeld waren: bijvoorbeeld de score op de B-DEFS-SF was 30,3 (SD 5,4) voor de prenataal behandelde vrouwen en 35,4 (SD 10,0) voor de niet-behandelde vrouwen. Er zijn geen statistische analyses verricht.

In de studie van Trautman (1995) werden er in het algemeen geen negatieve effecten gevonden op de ontwikkeling van de mijlpalen of cognitieve ontwikkeling en als er iets gevonden werd was de trend positief, zoals op het domein conceptueel begrip (MCDI), waarbij niet behandelde kinderen vaker een vertraagde ontwikkeling lieten zien ($p<0,05$). Met betrekking tot gedragsproblemen zag men slechts twee significante verschillen tussen de groepen: de prenataal behandelde 2-3 jarigen hadden een significant hogere score voor internaliserend (of naar binnen gericht) gedrag en een totale probleem score dan niet-behandelde 2-3 jarigen. Hierbij moet worden opgemerkt dat de groepen door de scheiding in leeftijdsklasse zeer klein waren geworden: de laatstgenoemde groep bestond bijvoorbeeld maar uit vier kinderen. Er werden geen verschillen tussen de groepen gevonden in temperament bepaald met behulp van de ITQ, de TTQ en de BSQ. Wel bleek uit de EAS-vragenlijst dat prenataal behandelde kinderen meer verlegen, emotioneler en minder sociaal vaardig waren dan niet-behandelde kinderen ($p<0,05$). De auteurs beschrijven dat het niet om een groot effect ging en dat de klinische relevantie onbekend is.

Meyer-Bahlburg (2004) rapporteerde dat er voor geen enkele uitkomstmaat met betrekking tot de cognitieve en motorische ontwikkeling significante verschillen tussen de groepen werden gevonden.

Mate van virilisatie

Karlsson (2017), Trautman (1995) en Meyer-Bahlburg (2004) hebben deze uitkomstmaat niet onderzocht.

Lajic (1998) rapporteerde dat bij vier van de vijf behandelde meisjes met klassieke AGS de virilisatie minder ernstig was dan van hun oudere (index) broer of zus, waarbij de vergelijking met de oudere (index) broer per definitie niet relevant was. Eén meisje had een relatief hoge graad van virilisatie (Prader score 2-3), waarschijnlijk door een slechte therapietrouw. De virilisatie was bij haar ernstiger dan die van haar goed behandelde zus (Prader score 0, normaal), maar was wel minder ernstig dan de virilisatie bij haar index zus (Prader score 4)

New (2001) rapporteerde dat mate van virilisatie (Prader score) significant lager was in de groep aangedane meisjes waarbij de dexamethasonbehandeling \leq zwangerschapsduur negen weken was gestart (gemiddelde Prader score: 0,96) dan in de niet-behandelde groep (gemiddelde Prader score: 3,75; $p < 0,003$). De groep waarbij de behandeling \leq zwangerschapsduur negen weken was gestart had ook een lagere score dan de groep waarbij de behandeling later of onvolledig was geweest (0,96 versus 3,00, $p < 0,008$). Zestien van de met dexamethason behandelde meisjes hadden een oudere, niet behandelde zus; ten opzichte van hun oudere zussen waren de behandelde meisjes minder geviriliseerd.

Aantal en soort operatieve ingrepen

Geen van de geïnccludeerde studies heeft deze uitkomstmaat onderzocht.

Geboortegewicht en groei

Karlsson (2017), Trautman (1995) en Meyer-Bahlburg (2004) hebben deze uitkomstmaat niet onderzocht.

Lajic (1998) rapporteerde dat de met dexamethason behandelde kinderen eenzelfde lengte en gewicht hadden als hun oudere (index) broer of zus, $p > 0,05$.

New (2001) rapporteerde dat het geboortegewicht van prenataal behandelde kinderen ($n=231$) niet verschilde van het geboortegewicht van de niet behandelde kinderen ($n=157$) (gemiddelde behandelde groep: 3,34 kg, gemiddelde niet behandelde groep: 3,42 kg, $p=0,167$). Hierbij zijn zowel de gegevens van de aangedane als niet aangedane kinderen meegenomen.

Aangeboren afwijkingen

New (2001) schreef: "No significant or enduring side-effects were noted in newborns and children who were prenatally treated."

In de andere studies is deze uitkomstmaat niet onderzocht/gerapporteerd of is niet de vergelijking zoals in de zoekvraag bij de juiste patiëntpopulatie (dexamethasonbehandeling versus expectatief beleid prenataal bij zwangeren die risico lopen dat het kind AGS heeft) gemaakt.

Cardiovasculair risico

Geen van de geïnccludeerde studies heeft deze uitkomstmaat onderzocht.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de maternale uitkomstmaten 'bijnierschorsinsufficiëntie' en 'psychopathologie' en voor de neonatale uitkomstmaten/uitkomstmaten voor het kind 'cardiovasculair risico', 'QoL/psychoseksueel functioneren', 'aangeboren afwijkingen', en 'aantal en soort operatieve ingrepen' kon niet worden gegradeerd wegens het ontbreken van gegevens.

Observationele studies beginnen op GRADE laag. De bewijskracht voor de maternale uitkomstmaat 'cardiovasculair risico, diabetes, hypertensie, overgewicht', en het 'cognitief functioneren en gedragsproblemen' en 'geboortegewicht en groei' en 'mate van virilisatie' bij het kind, zijn met één niveau verlaagd gezien de risk of bias (zie de risk-of-bias tabel) en gezien imprecisie bij de uitkomstmaten voor het kind (inclusie van een klein aantal cases). De uiteindelijke bewijskracht voor deze uitkomstmaten is zeer laag.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

- Wat zijn de (on)gunstige effecten van dexamethasonbehandeling in utero ten opzichte van expectatief beleid voor de moeder?
- Wat zijn de (on)gunstige effecten van dexamethasonbehandeling in utero ten opzichte van expectatief beleid voor het kind?

P: zwangeren die risico lopen dat de foetus AGS heeft

I: dexamethasonbehandeling

C: expectatief beleid prenataal (geen dexamethasonbehandeling)

O: maternale uitkomstmaten: bijwerkingen (cardiovasculair risico, diabetes, overgewicht, hypertensie), bijnierschorsinsufficiëntie, psychopathologie.

Uitkomsten bij het kind: aangeboren afwijkingen, mate van virilisatie, cognitieve ontwikkeling en gedragsproblemen, psychoseksueel functioneren op volwassen leeftijd, cardiovasculair risico, aantal en soort operatieve ingrepen, geboortegewicht, kwaliteit van leven.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte bijwerkingen bij de moeder, mate van virilisatie en aangeboren afwijkingen voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en de overige uitkomstmaten voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde één punt op de Prader schaal (Prader, 1954) als een klinisch (patiënt) relevant verschil voor de uitkomstmaat 'virilisatie'. Voor de uitkomstmaat 'aangeboren afwijkingen' werd elk statistisch verschil ook als klinisch relevant gezien. Voor de uitkomstmaat 'bijwerkingen bij de moeder' werden de 'default' grenzen van de GRADE Working Group gehanteerd (een verschil van 25% in het relatief risico; Schünemann, 2013).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (Elsevier) is op 5 december 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek en observationeel vergelijkend onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 182 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews (gezocht in ten minste twee databases, gedetailleerde zoekstrategie en risk of bias beoordeling beschikbaar), gerandomiseerde gecontroleerd onderzoek of observationeel onderzoek waarin zwangeren die risico lopen dat het kind AGS heeft participeren en waarin een vergelijking werd gemaakt tussen een dexamethasonbehandeling in utero en expectatief beleid (geen dexamethasonbehandeling). Daarnaast moest ten minste één van bovenstaande (relevante) uitkomstmaten gerapporteerd zijn.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 31 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens 26 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 5 studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Vijf onderzoeken (New, 2001; Karlsson, 2017; Meyer-Bahlburg, 2004; Lajic, 1998 en Trautman, 1995) zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2020

Laatst geautoriseerd : 08-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Hirvikoski, T., Nordenström, A., Lindholm, T., Lindblad, F., Ritzén, E. M., & Lajic, S. (2008). Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems?. *European Journal of Endocrinology*, 159(3), 309-316.

Hirvikoski, T., Nordenstrom, A., Lindholm, T., Lindblad, F., Ritzén, E. M., Wedell, A., & Lajic, S. (2006). Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(2), 542-548.

Karlsson, L., Gezelius, A., Nordenström, A., Hirvikoski, T., & Lajic, S. (2017). Cognitive impairment in adolescents and adults with congenital adrenal hyperplasia. *Clinical endocrinology*, 87(6), 651-659.

Lajic, S., Wedell, A., Bui, T. H., Ritzén, E. M., & Holst, M. (1998). Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(11), 3872-3880.

New, M. I., Carlson, A., Obeid, J., Marshall, I., Cabrera, M. S., Goseco, A., ... & Wilson, R. C. (2001). Extensive personal experience: prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *The journal of clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(12), 5651-5657.

Ma, L., Shi, B., & Zheng, Q. (2018). Cell Polarity and PAR Complex Likely to Be Involved in Dexamethasone-Induced Cleft

Palate. *Journal of Craniofacial Surgery*, 29(2), 260-263.

Trautman, P. D., Meyer-Bahlburg, H. F., Postelnek, J., & New, M. I. (1995). Effects of early prenatal dexamethasone on the cognitive and behavioral development of young children: results of a pilot study. *Psychoneuroendocrinology*, 20(4), 439-449.

Rijk, Y., & der Grinten Claahsen-van, H. L. (2017). Prenatal Treatment with Dexamethasone in Suspected Congenital Adrenal Hyperplasia and Orofacial Cleft: a Case Report and Review of the Literature. *Pediatric endocrinology reviews: PER*, 15(1), 21-25.

Speiser, P. W., Arlt, W., Auchus, R. J., Baskin, L. S., Conway, G. S., Merke, D. P., ... & White, P. C. (2018). Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(11), 4043-4088.

Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.

Tardy-Guidollet, V., Menassa, R., Costa, J. M., David, M., Bouvattier-Morel, C., Baumann, C., ... & Guichet, A. (2014). New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002–2011). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(4), 1180-1188.

Organisatie van zorg bij AGS

Uitgangsvraag

Waar, op welke wijze en door wie dienen paren met een zwangerschapswens waarbij er een verhoogde kans is dat het paar een kind met AGS krijgt gecounseld te worden over de mogelijke (behandel)opties?

Aanbeveling

Vraag 1: Hoe moet de zorg voor een paar met een zwangerschapswens waarbij er een verhoogde kans is dat het paar een kind met AGS krijgt georganiseerd worden?

Verwijs een paar met een zwangerschapswens en een verhoogde kans op een kind met AGS naar de klinisch geneticus.

Voor de klinisch geneticus

Zorg dat van beide (potentiële) ouders bekend is of zij wel of niet een *CYP21A2* of *CYP11B1* mutatie hebben.

Indien uit het genetisch onderzoek blijkt dat beide (potentiële) ouders één (of meer) *CYP21A2* of *CYP11B1* mutaties hebben, informeer hen dan over de mogelijke opties: 1) PGD, 2) dexamethasonbehandeling en 3) expectatief beleid).

Afhankelijk van de voorkeur van het paar: 1) Verwijs het paar waar nodig door naar een IVF/PGD expertisecentrum; 2) Verwijs het paar naar de gynaecoloog / internist-endocrinoloog in een academisch centrum voor een preconceptioneel consult over de dexamethasonbehandeling tijdens de zwangerschap; of 3) Geef de potentieel aanstaande ouders een brief mee waarin de noodzaak van consultatie door kinderarts-endocrinoloog binnen 24 uur postpartum wordt beschreven.

NB. Zwangerschapsafbreking is een mogelijke optie, welke in deze richtlijn buiten beschouwing wordt gelaten.

Vraag 2: Welke punten dienen besproken te worden met een paar met een zwangerschapswens waarbij er een kans bestaat dat het paar een kind AGS krijgt, zodat ze een afgewogen keuze kunnen maken tussen de verschillende (behandel)opties?

Informeer een paar met een zwangerschapswens en een verhoogde kans op een kind met AGS over de inhoud en voor- en nadelen van de verschillende opties (zie hiervoor ook de [Leidraad](#) in de aanverwante producten).

Wijs het paar op het bestaan van patiëntenverenigingen voor lotgenotencontact en aanvullende betrouwbare informatievoorziening, zoals thuisarts.nl[1].

[1] Er zal binnen dit project ook informatie voor op thuisarts worden ontwikkeld.

Overwegingen

Vraag 1: Hoe moet de zorg voor een paar met een zwangerschapswens waarbij er een verhoogde kans is dat

het paar een kind met AGS krijgt georganiseerd worden?

Een paar met een zwangerschapswens waarbij bekend is dat er een verhoogde kans is dat het paar een kind met AGS krijgt zullen doorgaans de eerste informatie (hebben) ontvangen van een kinderarts-endocrinoloog als zij eerder een kindje met AGS hebben gekregen, of van de internist-endocrinoloog wanneer één van de ouders zelf AGS heeft. Bij een zwangerschapswens is een verwijzing naar een klinisch-geneticus geïndiceerd. De klinisch-geneticus kan het paar de juiste counseling bieden. De werkgroep is van mening dat het niet nodig is om het paar voor de eerste klinisch genetische counseling te verwijzen naar een specifiek centrum.

In het geval dat één van de ouders AGS heeft, kan de klinisch-geneticus eerst genetisch onderzoek doen naar dragerschap van de partner. In het geval van een risico op een kind met AGS verstrekt de klinisch-geneticus de benodigde informatie betreffende de verschillende mogelijkheden die er voor de potentiële ouders zijn, te weten PGD, dexamethasonbehandeling, of expectatief beleid. Zoals in de modules 'Plaats preïmplantatie genetische diagnostiek' en 'Prenatale dexamethasonbehandeling versus expectatief beleid' is beschreven, is het belangrijk dat er in de counseling van de ouders aandacht is voor de complexiteit van de keuze die ouders voor hun kind moeten maken, terwijl het kind zelf nog niet kan meebeslissen. Als de moeder zelf patient is, zal haar eigen ervaring vanzelfsprekend meegenomen worden in het keuzeproces. Hierbij is goede informatie over de huidige stand van zaken betreffende de behandeling wenselijk, ook in het perspectief van de stand van zaken ten tijde van de behandeling van de moeder zelf.

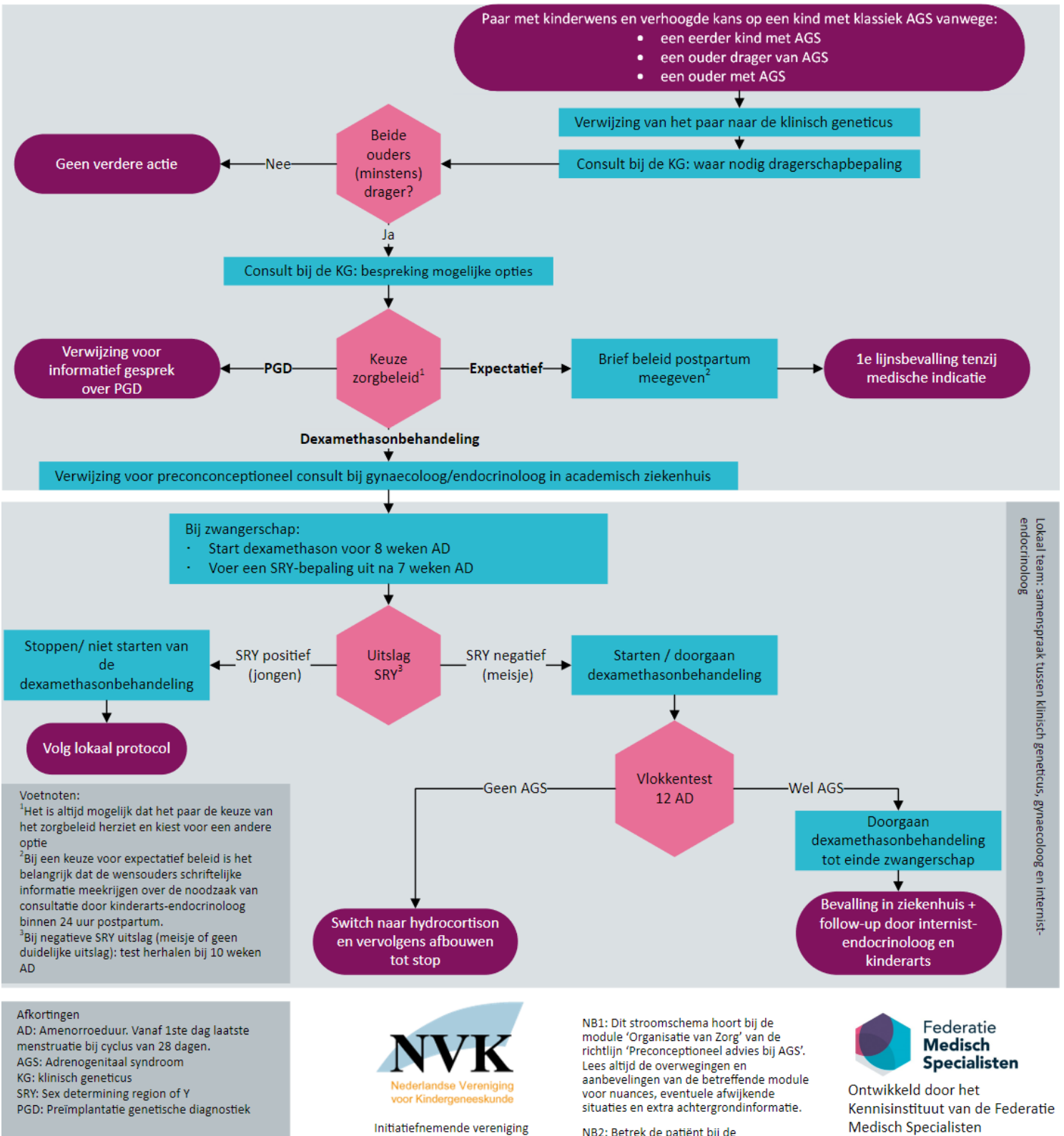
In een klinisch-genetisch centrum is psychosociale ondersteuning aanwezig die ouders kan begeleiden in het proces waarbij ouders de verschillende mogelijkheden tegen elkaar afwegen en een eigen keuze maken.

Als het paar kiest voor een prenatale behandeling met dexamethason is het voor een niet-aangedaan kindje in utero van belang dat de behandeling zo kort mogelijk duurt. Ook dient de vrouw begeleid te worden indien de dexamethasonbehandeling gestopt kan worden (afbouwen dexamethason, overstappen hydrocortison). De begeleiding en coördinatie rondom de prenatale dexamethasontherapie vergt daarmee intensieve logistieke aandacht van het lokale team bestaande uit de klinisch geneticus/gynaecoloog en de internist-endocrinoloog. Het is van belang dat deze behandeling plaatsvindt in een academisch centrum dat hier affiniteit mee heeft en deze zorg kan bieden.

Indien wensouders meer informatie wensen met betrekking tot de PGD-behandeling om een goede afweging te kunnen maken, dienen zij verwezen te worden naar een expertisecentrum (zie ook de module 'Plaats preïmplantatie genetische diagnostiek' en <https://www.pgdnederland.nl/>).

Bij een keuze voor expectatief beleid is het belangrijk dat de wensouders schriftelijke informatie meekrijgen over de noodzaak van consultatie door kinderarts-endocrinoloog binnen 24 uur postpartum. In principe kan de bevalling in de 1^e lijn plaatsvinden, tenzij er een andere medische indicatie is om de bevalling in 2^e of 3^e lijn te laten plaatsvinden.

Figuur 1 geeft schematisch het zorgtraject - inclusief keuze-opties – weer voor paren met een zwangerschapswens waarbij bekend is dat er een kans is dat zij een kind met AGS kunnen krijgen.



Figuur 1. Zorgtraject voor paren met een zwangerschapswens waarbij er een kans is dat zij een kind met AGS kunnen krijgen.

Vraag 2: Welke punten dienen besproken te worden met een paar met een zwangerschapswens waarbij er een kans bestaat dat het paar een kind AGS krijgt, zodat ze een afgewogen keuze kunnen maken tussen de verschillende (behandel)opties?

De informatiebehoefte is individueel bepaald, hier dient bij aangesloten te worden door de behandelaar. De werkgroep acht het in ieder geval belangrijk dat de patiënt over alle opties (PGD, dexamethasonbehandeling en expectatief beleid) goed wordt voorgelicht. De leidraad in de aanverwante producten kan hiervoor als handvat worden gebruikt.

Voor ouders kan het emotioneel belastend zijn om een keuze te moeten maken tussen de verschillende behandelopties, te meer daar alle opties verschillende voor- en nadelen hebben. Dit kan ook ambivalente gevoelens oproepen. Bij de keuze voor een expectatief beleid worden de consequenties van de keuze verplaatst naar de postnatale periode. Indien er ernstige virilisatie is, zullen mogelijk één of meer operaties nodig zijn. Dexamethason behandeling is belastend voor moeder en mogelijk op lange termijn ook voor het kind. Bij PGD is IVF noodzakelijk en vindt embryo-selectie plaats. Goede voorlichting en counseling in dit keuzeproces maakt dat ouders een goede afweging kunnen maken en daarmee een voor hun gezin goede keuze.

Het is wenselijk dat wensouders op de hoogte worden gebracht waar ze betrouwbare informatie kunnen verkrijgen op internet. Er zijn diverse websites beschikbaar: Thuisarts.nl; Bijniernet.nl; Erfocentrum (<https://www.erfelijkheid.nl/ziektes/adrenogenitaal-syndroom>).

Daarnaast kunnen ervaringsverhalen vanuit de patiëntenverenigingen helpend zijn om een goede afweging te maken, zie bijvoorbeeld: <https://bijniervereniging-nvacp.nl/>

Onderbouwing

Achtergrond

De organisatie van zorg betreft alle factoren die belangrijk zijn om optimaal zorg te kunnen leveren aan paren met een zwangerschapswens waarbij er een reële kans bestaat dat zij een kind krijgen met AGS. Hierbij gaat het enerzijds om het verstrekken van adequate en op de situatie afgestemde informatie, anderzijds om goede counseling bij het proces van keuzes maken hierin. Doel hiervan is dat potentiële ouders een goede afweging kunnen maken tussen de verschillende opties, te weten dexamethasonbehandeling, het inzetten van PGD of expectatief beleid.

In deze module zullen wij ons richten op twee onderdelen die belangrijk zijn binnen de organisatie van zorg met betrekking tot het preconceptioneel advies, namelijk:

1. Hoe moet de zorg voor een paar met een zwangerschapswens waarbij er een verhoogde kans is dat het paar een kind met AGS krijgt georganiseerd worden?
2. Welke punten dienen besproken te worden met een paar met een zwangerschapswens waarbij er een verhoogde kans is dat het paar een kind met AGS krijgt, zodat ze een afgewogen keuze kunnen maken tussen de verschillende (behandel)opties?

Samenvatting literatuur

Gezien de aard van de vraag is er geen systematisch literatuuronderzoek verricht. De aanbevelingen zijn gebaseerd op de beschreven overwegingen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2020

Laatst geautoriseerd : 08-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.