

Richtlijn Preconceptioneel advies bij AGS

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Nederlandse Vereniging voor Urologie
Vereniging Klinische Genetica Nederland
Nederlands Instituut van Psychologen
Bijniervereniging NVACP

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

RICHTLIJN PRECONCEPTIONEEL ADVIES BIJ AGS

© 2020

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT

Tel. 088-2823306

Email: nvk@nvk.nl

Website: www.nvk.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	4
Algemene inleiding.....	5
Verantwoording.....	9
Module 1 Plaats preïmplantatie genetische diagnostiek	15
Module 2 Prenatale dexamethasonbehandeling versus expectatief beleid.....	19
Module 3 Organisatie van zorg	48
Bijlage 1 Overzicht ontvangen reacties knelpuntenanalyse.....	55

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Dr. H.J. van der Kamp, kinderarts-endocrinoloog in het Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (voorzitter)
- Dr. M.M.L. Stikkelbroeck, internist-endocrinoloog in het Radboudumc, Nijmegen, Nederlandse Internisten Vereniging
- Dr. M.O. Verhoeven, gynaecoloog in het Amsterdam Universitair Medische Centra, Amsterdam, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Drs. K.P. Wolffenbuttel, kinderoorloog in het Sophia Kinderziekenhuis, Erasmus MC, Rotterdam, Nederlandse Vereniging voor Urologie
- Dr. M.J.E. Kempers, klinisch geneticus in het Radboudumc, Nijmegen, Vereniging van Klinische Genetica
- Drs. E.M. van Kuyk, klinisch psycholoog in het Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum, Utrecht, Nederlands Instituut van Psychologen
- Dr. P. Keblusek, patiëntvertegenwoordiger, Bijnierverseniging NVACP

Met ondersteuning van:

- Dr. S. Persoon, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Met dank aan

- L. Boerboom, MSc., medisch informatiespecialist Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Algemene inleiding

1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Waarom is het belangrijk een richtlijn voor dit onderwerp te ontwikkelen? En wat zijn de belangrijkste knelpunten in de praktijk waarvoor deze richtlijn aanbevelingen dient te geven?

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). Jongens met AGS worden met een normaal uitwendig genitaal geboren. Bij een meisje met klassiek AGS is er een kans op virilisatie van het uitwendige genitaal. De mate van virilisatie is beschreven door Prader, waarbij stadium 0 normaal vrouwelijk is en stadium 5 als mannelijk wordt herkend (Prader, 1954).

Om de virilisatie bij meisjes te voorkomen of te verminderen wordt sinds de jaren zeventig van de 20^e eeuw regelmatig gebruik gemaakt van dexamethasonbehandeling. De bijwerkingen voor de moeder zijn af te leiden uit het bijwerkingenprofiel van glucocorticoïden. De bijwerkingen voor het kind zijn echter niet duidelijk gezien de kleine aantallen (incidentie AGS: 1:12.000 geboortes) en de beperkte registratie en follow-up. Vanwege deze onduidelijkheid wordt dexamethasonbehandeling in utero door (internationale) experts als experimenteel beschouwd (Speiser 2018). In Zweden is er uiteindelijk voor gekozen om geen dexamethason meer voor te schrijven bij zwangeren die risico lopen dat het kind AGS heeft (Hirvikoski, 2012). In een aantal centra in Nederland wordt dexamethason als mogelijke behandeling aangeboden.

Naast de dexamethasonbehandeling is er een aantal opties waarvoor gekozen kan worden indien er een zwangerschapswens bestaat waarbij er een verhoogde kans is dat het kind klassiek AGS krijgt. Ten eerste zou men gebruik kunnen maken van preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD). Ouders kunnen ook kiezen voor 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.

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 uitgewerkt in deze richtlijn.

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?

1.2 Doel van de richtlijn

In deze richtlijn worden aanbevelingen gedaan over de verschillende behandelopties (PGD, dexamethasongebruik in utero en expectatief beleid) voor (toekomstige) ouders met een

zwangerschapswens en een verhoogde kans op klassiek AGS bij het kind. Daarnaast wordt de organisatie van zorg besproken. Met deze richtlijn wordt een bijdrage geleverd aan een meer uniform preconceptioneel advies aan de (toekomstige) ouders.

1.3 Afbakening van de richtlijn

Afbakening van de richtlijn

Om welke patiëntengroep gaat het?

De richtlijn beschrijft de zorg voor dragers van een mutatie in het *CYP21A2* of *CYP11B1* gen en voor AGS-patiënten die een zwangerschapswens hebben.

Wat zijn de mogelijke interventies/therapieën of (diagnostische) testen?

In deze richtlijn worden drie opties besproken:

- 1) PGD
- 2) dexamethasonbehandeling in utero
- 3) expectatief beleid.

In deze richtlijn wordt niet verder ingegaan op de mogelijkheid tot zwangerschapsbeëindiging.

Wat zijn de belangrijkste en voor de patiënt relevante uitkomstmaten?

Belangrijkste uitkomstmaten voor de ouders zijn de effectiviteit, de bijwerkingen van de behandeling en de korte- en lange termijn risico's van de verschillende keuzemogelijkheden voor moeder en kind. Hierbij is er speciale aandacht voor de psychosociale belasting van ouders en kind.

1.4 Beoogde gebruikers van de 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, omdat:

- Een van beide ouders AGS heeft (ongeachte de vorm) en de partner drager is;
- Beide ouders drager zijn van AGS-mutatie;
- De ouders al een kind met AGS hebben en zij beide drager zijn van een (klassieke) AGS-mutatie.

1.5 Definities en begrippen

Wat zijn de belangrijkste definities die in deze richtlijn gebruikt worden?

Adrenogenitaal syndroom (AGS)

AGS is een aandoening van de bijnier (=adrenal) die meestal wordt veroorzaakt door een tekort van het enzym 21-hydroxylase. Een te lage hoeveelheid of afwezigheid van 21-hydroxylase veroorzaakt een tekort aan cortisol en aldosteron, en stimuleert de testosteronproductie. Jongens hebben prenatiaal geen last van het extra geproduceerde testosteron. Bij meisjes leidt de verhoogde testosteronproductie tot een vermannelijking (virilisatie) van het externe genitaal, de interne genitalia zoals baarmoeder en eierstokken zijn normaal aanwezig. Bij een tekort aan cortisol en aldosteron worden deze kinderen behandeld met synthetische vervangers. Sinds 2001 is deze aandoening opgenomen in de landelijke hieprikscreening.

Amenorroeduur (AD)

Hiermee wordt de zwangerschapsduur bedoeld. Dit wordt geteld vanaf de eerste dag van de laatste menstruatie bij een cyclus van 28 dagen.

Overerving AGS

AGS is een autosomaal recessieve aandoening, wat betekent dat er een mutatie aanwezig is in beide allelen van het gen voor 21-hydroxylase (*CYP21A2* gen) of 11-beta-hydroxylase (*CYP11B1*) (één allel van moeder en één allel van vader). De kans dat het kind de ziekte krijgt indien beide ouders drager zijn van de mutatie is 25%. Indien een van de ouders zelf AGS heeft (met dus mutaties in beide allelen) en de partner drager is, dan is de kans op een aangedaan kind 50%.

Relatie genotype/ fenotype

Er zijn meerdere studies gedaan naar de genotype-fenotype correlatie bij AGS (Haider, 2013 en New, 2013). Mutaties in het *CYP21A2* (en *CYP11B1*) gen veroorzaken een stoornis in de enzymactiviteit, en de resterende enzymactiviteit is gecorreleerd aan de ernst van het fenotype: hoe milder de mutaties, hoe groter de restactiviteit en hoe milder het fenotype. Echter, deze correlatie gaat zeker bij klassiek AGS niet voor 100% op. Ook binnen een familie kan het fenotype variëren, en derhalve kan preconceptioneel/prenataal niet met zekerheid de ernst van virilisatie worden voorspeld.

Bij volledige afwezig of slechts geringe restactiviteit is er sprake van klassiek AGS (*zoutverliezende* vorm en *simple virilizing* vorm). Ook de *simple virilizing* vorm kan gepaard gaan met enige mate van zoutverlies. Bij de klassieke vormen van AGS komt virilisatie van de uitwendige genitaliën in meer of mindere mate voor.

Bij geringe rest-enzymactiviteit is meestal sprake van niet-klassieke AGS. Verschijnselen treden dan meestal op rond de leeftijd van 3-6 jaar. Deze kinderen worden ook niet bij de hielprikscreening gedetecteerd. Een moeder met *niet-klassiek* AGS kan, als haar partner drager is van een (klassieke) AGS-mutatie, wel een kind krijgen met *klassiek* AGS. Het is in de preconceptionele fase belangrijk om het risico op een kind met klassiek AGS na te gaan aan de hand van het type mutatie bij beide ouders.

Literatuurlijst

- Haider, S., Islam, B., D'Atri, V., Sgobba, M., Poojari, C., Sun, L., ... & New, M. I. (2013). Structure-phenotype correlations of human *CYP21A2* mutations in congenital adrenal hyperplasia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(7), 2605-2610.
- Hirvikoski, T., Nordenström, A., Wedell, A., Ritzen, M., & Lajic, S. (2012). Prenatal dexamethasone treatment of children at risk for congenital adrenal hyperplasia: the Swedish experience and standpoint. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(6), 1881-1883.
- New, M. I., Abraham, M., Gonzalez, B., Domic, M., Razzaghy-Azar, M., Chitayat, D., ... & Yuen, T. (2013). Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(7), 2611-2616.
- Prader, A. (1954). Genital findings in the female pseudo-hermaphroditism of the congenital adrenogenital syndrome; morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms. *Helvetica paediatrica acta*, 9(3), 231-248.
- 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.

Verantwoording

Leeswijzer:

Onderstaande tekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'aanverwante producten' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden als afzonderlijke bijlagen (zie inhoudsopgave bij de richtlijn).

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid

Uiterlijk in 2024 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde is regiehouder van deze richtlijn en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Autorisatie

De richtlijn is geautoriseerd door: volgt nog.

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2018 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor ouders met een zwangerschapswens waarbij er een kans is dat het kind AGS krijgt (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in

onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroep-lid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernemen actie
Van der Kamp	Kinderarts-endocrinoloog WKZ (0,7 fte) Kinderarts-endocrinoloog HMC-Bronovo (0,1 fte)	Penningmeester NVE (onbetaald)	-	Geen actie nodig
Kempers	Klinisch geneticus Radboudumc	Secretaris kwaliteitscommissie VKGN (onbetaald)	-	Geen actie nodig
Van Kuyk	Klinisch psycholoog WKZ	-	-	Geen actie nodig
Stikkelbroeck	Internist-endocrinoloog Radboudumc Nijmegen	-	-	Geen actie nodig
Wolffenbuttel	Kinderuroloog Erasmus MC	Bestuurslid ESPU (European Society for Pediatric urology) onbetaald	-	Geen actie nodig
Verhoeven	Gynaecoloog voortplantingsgeneeskunde VU Medisch Centrum	-	-	Geen actie nodig
Kablusek	Trainer en coach, werkzaam bij o.a. zorgorganisaties, onderwijsinstellingen en productiebedrijven.	Werkgroeplid binnen de patiëntenvereniging (onbetaald)	-	Geen actie nodig
Persoon	Adviseur	Gastvrijheidsaanstelling Afdeling Revalidatie Academisch Medisch Centrum, Amsterdam in verband met promotietraject. Project: Physical fitness to improve fitness and combat fatigue in patients with multiple myeloma or lymphoma treated with high dose chemotherapy. April 2018 t/m augustus 2018: Docent Team Technologie, Fontys Paramedische Hogeschool. Begeleiden van studenten bij afstudeerstages. Max 1 dag in de week (betaald).	Geen, Promotieonderzoek werd gefinancierd door KWF, financier had geen invloed op uitkomsten onderzoek of op huidige werkzaamheden.	Geen actie nodig.

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door participatie van een werkgroeplid namens Bijnierverseniging NVACP. Daarnaast is er binnen deze richtlijn getracht om aandacht te besteden aan het patiëntenperspectief door het organiseren van een focusgroep. Helaas waren er te weinig aanmeldingen om de focusgroep door te laten gaan.

De conceptringrichtlijn is ter commentaar voorgelegd aan de Patiëntenfederatie Nederland, Stichting Kind en Ziekenhuis, VSOP en Bijnierverseniging NVACP.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan is te vinden bij de aanverwante producten. De werkgroep heeft besloten geen indicatoren te ontwikkelen bij de huidige richtlijn, aangezien de NVK niet verwacht daar op korte termijn gebruik van te gaan maken in het kader van het kwaliteitsbeleid.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse, uitgangsvragen en uitkomstmaten

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Op basis van de uitkomsten van deze inventarisatie zijn door de voorzitter en de adviseur concept uitgangsvragen opgesteld, die vervolgens met de werkgroep zijn besproken. Het conceptraamwerk is schriftelijk voorgelegd aan betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties. Door de BijnierNET, VSOP, Lareb, NIV, Stichting Kind&Ziekenhuis, NVKG en NVOG is inhoudelijke input op het conceptraamwerk geleverd. Deze input is met de werkgroep besproken, waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Een overzicht met antwoorden op de schriftelijk ingestuurd punten is in de richtlijn opgenomen onder aanverwante producten (bijlage 1).

Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten op hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als 1) cruciaal, 2) belangrijk (maar niet cruciaal) en 3) onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd voor de module 'Plaats dexamethasonbehandeling' aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroep leden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is

gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de betreffende module.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	– er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; – het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk*	– er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; – het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	– er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; – er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	– er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; – de literatuurconclusie is zeer onzeker.

**in 2017 heeft het Dutch GRADE Network bepaald dat de voorkeursformulering voor de op een na hoogste gradering 'redelijk' is i.p.v. 'matig'*

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de

GRADE-methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij één van de cruciale uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje 'Overwegingen'.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

Indicatorontwikkeling

De werkgroep heeft besloten geen indicatoren te ontwikkelen bij de huidige richtlijn, aangezien de NVK niet verwacht daar op korte termijn gebruik van te gaan maken in het kader van het kwaliteitsbeleid.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is voor de module 'Plaats dexamethasonbehandeling versus expectatief beleid' systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij deze uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden, en er bleek bij deze vraag inderdaad sprake van een kennislacune. Deze is beschreven in de bijlage van betreffende module.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptringrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptringrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en de (patiënt) organisatie voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geacordeerd.

Literatuur

- Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Clupea, F., Feder, G., ... & Littlejohns, P. (2010). AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*, 182(18), E839-E842.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
- Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van Medisch Specialisten.
- Schünemann H, Brozek 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.html.
- Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G. E., ... & Bossuyt, P. (2008). Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations: GRADE: Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ: British Medical Journal*, 336(7653), 1106.

Module 1 Plaats preïmplantatie genetische diagnostiek

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?

Inleiding

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 inleiding en module 2 en 3).

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.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

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.

Aanbeveling

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.

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

Bijlagen bij module Plaats preïmplantatie genetische diagnostiek

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Plaats preïmplantatie genetische diagnostiek	NVK	2020	2025	Elke 5 jaar	NVK	-

Kennislacunes

Niet van toepassing

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Informeel een paar met een zwangerschapswens en een verhoogde kans op een kind met klassieke AGS over de mogelijkheid van PGD.	1-3 jaar	-	Tijdige verwijzing naar klinisch geneticus.	-	Voorlichting beroepsgroepen	Wetenschappelijke verenigingen	-

Module 2 Prenatale dexamethasonbehandeling versus expectatief beleid

Uitgangsvraag

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

Inleiding

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).

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.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Twee van de geïnccludeerde 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 geïnccludeerde 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 geïnccludeerde 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 geïncludeerde 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 geïncludeerde 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.

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 bij nierschorsinsufficiëntie en psychopathologie bij zwangeren die risico lopen dat het kind AGS heeft.
Zeer laag GRADE	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. <i>Bronnen: Lajic (1998), New (2001)</i>

Neonatale uitkomsten/ uitkomstmaten voor het kind

- GRADE	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.
Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of een prenatale dexamethasonbehandeling effect heeft op het latere cognitief functioneren en gedragsproblemen bij foetussen <i>at risk</i> voor AGS. <i>Bronnen: Karlsson (2017), Trautman (1995), Meyer-Bahlburg (2004)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of een prenatale dexamethasonbehandeling effect heeft op het geboortegewicht en groei bij foetussen <i>at risk</i> voor AGS. <i>Bronnen: Lajic (1998), New (2001)</i>
Zeer laag GRADE	Het is mogelijk dat een prenatale dexamethasonbehandeling een verlagend effect heeft op de mate van virilisatie bij vrouwelijke foetussen <i>met</i> AGS. <i>Bronnen: Lajic (1998), New (2001)</i>

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

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 (observationele) 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 menstruatiebloed 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.

Aanbevelingen

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.

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.

Literatuur

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, Brożek 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.

Bijlagen bij de module Prenatale dexamethasonbehandeling versus expectatief beleid

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Prenatale dexamethasonbehandeling versus expectatief beleid	NVK	2020	2025	Elke 5 jaar	NVK	-

Kennislacunes

Het is onvoldoende bekend wat het effect is van een prenatale dexamethason behandeling op de bijwerkingen (bij moeder en kind) en de ontwikkeling en functioneren van het kind. Het is echter niet haalbaar om voor deze onderzoeksvraag een gerandomiseerde studie op te zetten en de bewijskracht zal dan ook laag blijven. Om meer inzichten te krijgen in de veiligheid en effectiviteit van de behandeling zou het goed zijn om een landelijke prospectieve registratie van alle zwangerschappen waarbij intra-uteriene dexamethasontherapie wordt toegepast op te zetten. Daarnaast is het belangrijk dat er onderzoek gedaan wordt naar het meest effectieve behandelingschema, waarbij ook gekeken moet worden of het mogelijk is om na het eerste trimester te stoppen met de dexamethasonbehandeling. Ook zou het goed zijn om de uitkomsten van het expectatief beleid bij te houden in een prospectieve registratie.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen

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.	1-3 jaar	-	Tijdige verwijzing naar klinisch geneticus.	-	Voorlichting beroepsgroepen	Wetenschappelijke verenigingen	-
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	1-3 jaar	-	Tijdige verwijzing naar klinisch geneticus.	-	Voorlichting beroepsgroepen	Wetenschappelijke verenigingen	-

beperkt.							
----------	--	--	--	--	--	--	--

Evidencetabellen

Evidence table for intervention studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
New, 2001	Type of study: cohort study (probably retrospective) Setting and country: New York, Presbyterian Hospital-Weill Medical College of Cornell University, US Funding and conflicts of interest: "This work was supported by USPHS Grant HD-00072 and General Clinical Research Center Grant 06020."	<u>Inclusion criteria</u> * Prenatal examination for CAH * pregnancy that resulted in a live birth * information provided by mothers, obstetricians, and pediatric endocrinologists. <u>Exclusion criteria:</u> * not yet born * inaccessible to follow-up <u>N total at baseline:</u> 532 Intervention: 281 Control:251 The number of patients included in the different analyses varied per outcome measure and is reported in the column 'outcome measures and effect size'	Dexamethason 20µg/kg/d in 3 divided doses administered to the pregnant mother before 10 weeks gestation, blind to the affected status of the fetus. The group that was included in the analyses differed per outcome measure.	No treatment	<u>Length of follow-up:</u> Unclear <u>Loss-to-follow-up and incomplete outcome data:</u> Variable, only the number of patients included in a certain analyse is provided. Information about missing data or loss-to-follow-up is absent.	<u>Maternal outcomes</u> <u>Cardiovascular risk, adrenal insufficiency, overweight/obesity and psychopathology</u> Not reported Weight gain "By report, mothers who were not treated with dexamethasone gained an average of 29.7 lb, whereas treated mothers gained an average of 36.8 lb, which was statistical significant (P<0.005)." <u>hypertension</u> I (n=117): 18 yes, 99 no C (n=68): 8 yes, 60 no p=0.49 <u>Gestational Diabetes</u> I (n=117): 9 yes, 108 no C (n=76): 8 yes, 59 no P=0.34 <u>Neonatal outcomes</u> <u>(psychosexual)</u> <u>Functioning/Quality of life, cardiovascular risk, number and type of surgery</u> Not reported	The inclusion and exclusion criteria are interpretations, the article provides only a description of the study population. Prenatal examination was performed in 624 pregnancies. Treatment with dexamethasone started in 1986. 92 cases were not included because of the following reasons: not yet born (n=27), elective abortion (n=17), spontaneous abortion (n=11), living outside the USA and inaccessible to follow-up (n=37).

		<u>Important prognostic factors²:</u> Not provided. Groups comparable at baseline? unclear				<u>Degree of virilisation</u> Assessed using the Prader scale, only affected patients included, 61 females. Intervention divided in two groups; i.e., full course treatment (I-1) and late or partial treatment (I-2) I -1 (n=25): normal n=11, stage 1-2 n=11, stage 3 n=3. Mean score: 0.96. I-2 (n=24): normal n=1, stage 1-2 n=5, stage 3 n=10, stage IV n=8. Mean score: 3.0. C (n= 12): stage 3 n=3, stage IV n=9. Mean score: 3.75 The difference between I-1 and C was significant (p<0.003) as was the difference between I-1 and I-2 (p<0.008). <u>Birth weight (mean kg)</u> I (n=231): 3.34 C (n=157): 3.42 P=0.167 Malformations “No significant or enduring side-effects were noted in newborns and children who were prenatally treated.”							
Karlsson, 2017	Type of study: Cross-sectional study Setting and country: Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden Funding and conflicts of interest: Nothing to	<u>Inclusion criteria:</u> Not specifically stated. From the description of the population: Patients with CAH: * >16 years of age	Prenatal dexamethasone treatment not further described.	No prenatal dexamethasone treatment not further described.	<u>Length of follow-up:</u> NA <u>Loss-to-follow-up:</u> NA <u>Incomplete outcome data:</u> Not reported	<u>Cognitive and motor development</u> <i>Results females</i> General IQ <table><tr><td>WAIS-IV</td><td>I</td><td>C</td></tr><tr><td>Matrices (scaled)</td><td>7.6 (5.1)</td><td>10.7 (3.7)</td></tr></table>	WAIS-IV	I	C	Matrices (scaled)	7.6 (5.1)	10.7 (3.7)	“The CAH cohort included two pairs of siblings and the control group included two subjects who were siblings of two individuals in the CAH cohort and who volunteered as
WAIS-IV	I	C											
Matrices (scaled)	7.6 (5.1)	10.7 (3.7)											

	declare. Study supported by: "... the Marianne and Marcus Wallenberg Foundation, IFCAH/European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE), the Stockholm County Council (ALF-SLL), the Foundations: Lisa and Johan Grönberg, Stiftelsen Frimurare Barnhuset i Stockholm, Stiftelsen Samariten, Jerringfonden, Sällskapet Barnavård, Stiftelsen Wera Ekström för Pediatrikforskning and Stiftelsen för Barnendokrinologisk Forskning och Utbildning."	Controls: * Identified through the Swedish Civil Registration System * Randomly selected for the population of Stockholm * Matched for age and gender The focus in this literature review is on the patients with CAH only (n=55) <u>Exclusion criteria:</u> Not described <u>N total at baseline:</u> Intervention: 9 (4 females and 5 males) Control: 46 (26 females and 20 males) <u>Important prognostic factors.</u> Provided for males and females separately. Females <i>age ± SD:</i> <i>I: 21.6 (2.1)</i> <i>C:25.3 (4,7)</i> <i>Hydrocortisone dose at time of study (mean ± SD)</i> <i>I: 12.1 (0.3)</i> <i>C: 14.9 (9.0)</i>				<table><tr><td>score)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Vocabulary (scaled score)</td><td>8.0 (4.8)</td><td>10.2 (2.3)</td></tr></table> Executive functions <table><tr><td>WAIS-IV</td><td>I</td><td>C</td></tr><tr><td>Digit span (scaled score)</td><td>6.8 (4.6)</td><td>9.2 (2.4)</td></tr><tr><td>Coding, (scaled score)</td><td>9.0 (1.4)</td><td>10.3 (2.9)</td></tr><tr><td>WMS-III span board forward, (scaled score)</td><td>8.5 (5.8)</td><td>9.1 (2.2)</td></tr><tr><td>WMS-III span board backward, (scaled score)</td><td>9.00 (5.0)</td><td>10.4 (3.0)</td></tr><tr><td>Stroop interference (T-score)</td><td>53.5 (5.2)</td><td>51.9 (9.3)</td></tr><tr><td>B-DEFS-SF</td><td>30.3 (5.4)</td><td>35.4 (10.0)</td></tr></table> Memory <table><tr><td></td><td>I</td><td>C</td></tr><tr><td>WMS-III world list (Scaled score)</td><td>8.3 (3.6)</td><td>13.0 (3.0)</td></tr></table> Results males General IQ <table><tr><td>WAIS-IV</td><td>I</td><td>C</td></tr></table>	score)			Vocabulary (scaled score)	8.0 (4.8)	10.2 (2.3)	WAIS-IV	I	C	Digit span (scaled score)	6.8 (4.6)	9.2 (2.4)	Coding, (scaled score)	9.0 (1.4)	10.3 (2.9)	WMS-III span board forward, (scaled score)	8.5 (5.8)	9.1 (2.2)	WMS-III span board backward, (scaled score)	9.00 (5.0)	10.4 (3.0)	Stroop interference (T-score)	53.5 (5.2)	51.9 (9.3)	B-DEFS-SF	30.3 (5.4)	35.4 (10.0)		I	C	WMS-III world list (Scaled score)	8.3 (3.6)	13.0 (3.0)	WAIS-IV	I	C	controls."
score)																																											
Vocabulary (scaled score)	8.0 (4.8)	10.2 (2.3)																																									
WAIS-IV	I	C																																									
Digit span (scaled score)	6.8 (4.6)	9.2 (2.4)																																									
Coding, (scaled score)	9.0 (1.4)	10.3 (2.9)																																									
WMS-III span board forward, (scaled score)	8.5 (5.8)	9.1 (2.2)																																									
WMS-III span board backward, (scaled score)	9.00 (5.0)	10.4 (3.0)																																									
Stroop interference (T-score)	53.5 (5.2)	51.9 (9.3)																																									
B-DEFS-SF	30.3 (5.4)	35.4 (10.0)																																									
	I	C																																									
WMS-III world list (Scaled score)	8.3 (3.6)	13.0 (3.0)																																									
WAIS-IV	I	C																																									

		<i>Maternal education, % with education at university level I: 20 C: 44.4</i> <i>Subjects education % with education at university level I: 20 C: 26,3</i> <i>Type of CAH I: SW n=4, SV n=0, NC CAH n=0 C: SW n=12, SV n=11, NC n=3</i> <i>Males age (SD): I: 22.9 (1.8) C: 23.1 (5.1)</i> <i>Hydrocortisone dose at time of study (mean ± SD) I: 12.1 (3.8) C:14.4 (4.7)</i> <i>Maternal education, % with education at university level I: 50 C: 50</i> <i>Subjects education % with education at university level I: 100 C: 18.8</i>				<table><tr><td>Matrices (scaled score)</td><td>10.4 (4.5)</td><td>10.3 (3.9)</td></tr><tr><td>Vocabulary scaled score</td><td>10.4 (2.6)</td><td>9.4 (2.5)</td></tr></table> Executive functions <table><tr><td>WAIS-IV</td><td>I</td><td>C</td></tr><tr><td>Digit span (scaled score)</td><td>9.2 (1.9)</td><td>9.2 (2.7)</td></tr><tr><td>Coding, (scaled score)</td><td>10.0 (1.4)</td><td>9.6 (2.6)</td></tr><tr><td>WMS-III span board forward, (scaled score)</td><td>9.0 (2.9)</td><td>9.7 (2.2)</td></tr><tr><td>11.1 (2.2) WMS-III span board backward, (scaled score)</td><td>12.8 (2.2)</td><td>11.1 (2.2)</td></tr><tr><td>Stroop interferenc e (T-score)</td><td>55.5 (2.6)</td><td>51.8 (5.5)</td></tr><tr><td>B-DEFS-SF</td><td>30.0 (8.3)</td><td>32.6 (10.8)</td></tr></table> Memory <table><tr><td></td><td>I</td><td>C</td></tr><tr><td>WMS-III world list (Scaled score)</td><td>10.2 (1.3)</td><td>12.1 (3.2)</td></tr></table> No other outcome measures	Matrices (scaled score)	10.4 (4.5)	10.3 (3.9)	Vocabulary scaled score	10.4 (2.6)	9.4 (2.5)	WAIS-IV	I	C	Digit span (scaled score)	9.2 (1.9)	9.2 (2.7)	Coding, (scaled score)	10.0 (1.4)	9.6 (2.6)	WMS-III span board forward, (scaled score)	9.0 (2.9)	9.7 (2.2)	11.1 (2.2) WMS-III span board backward, (scaled score)	12.8 (2.2)	11.1 (2.2)	Stroop interferenc e (T-score)	55.5 (2.6)	51.8 (5.5)	B-DEFS-SF	30.0 (8.3)	32.6 (10.8)		I	C	WMS-III world list (Scaled score)	10.2 (1.3)	12.1 (3.2)	
Matrices (scaled score)	10.4 (4.5)	10.3 (3.9)																																						
Vocabulary scaled score	10.4 (2.6)	9.4 (2.5)																																						
WAIS-IV	I	C																																						
Digit span (scaled score)	9.2 (1.9)	9.2 (2.7)																																						
Coding, (scaled score)	10.0 (1.4)	9.6 (2.6)																																						
WMS-III span board forward, (scaled score)	9.0 (2.9)	9.7 (2.2)																																						
11.1 (2.2) WMS-III span board backward, (scaled score)	12.8 (2.2)	11.1 (2.2)																																						
Stroop interferenc e (T-score)	55.5 (2.6)	51.8 (5.5)																																						
B-DEFS-SF	30.0 (8.3)	32.6 (10.8)																																						
	I	C																																						
WMS-III world list (Scaled score)	10.2 (1.3)	12.1 (3.2)																																						

		<i>Type of CAH</i> <i>I: SW n=3, SV n=1, NC CAH n=1</i> <i>C: SW n=13, SV n=6, NC n=1</i> Groups comparable at baseline? No, see education level and type of CAH				included.	
Meyer-Bahlburg, 2004	Type of study: cross-sectional cohort study Setting and country: USA, patients recruited mainly from the prenatal-diagnosis database of M. New (see New, 2001). Plus a CAH sample of 80 children with CAH not treated with DEX not included in the database was available. Funding and conflicts of interest: Supported in part by Grant 12-FY97-0224 from the March of Dimes Birth Defects Foundation.	<u>Inclusion criteria:</u> * <12 year of age * families resided within the continental United States * At least one English speaking parent <u>N total at baseline:</u> Intervention: 174 Control: 313 <u>Important prognostic factors:</u> The children of the participating parents were divided in three age groups (0.1-1.2 year), 1.25-5.99 year and ≥6 year). <i>For example age (SD):</i> <i>I: 0.1-1.2 year: n=40</i> <i>1.25-5.99 year: n=88</i> <i>≥6 year: n=46</i> <i>Total: 174</i> <i>C: 0.1-1.2 year: n=15</i> <i>1.25-5.99 year:</i>	Prenatal exposure to dexamethasone. "Duration of prenatal DEX exposure, where available, averaged 29 wk. for girls with CAH, 14 wk for control girls, 8wk for control boys, and 7wk for boys with CAH."	No prenatal exposure to dexamethasone.	<u>Length of follow-up:</u> NA <u>Loss-to-follow-up:</u> NA <u>Incomplete outcome data:</u> Depending on the questionnaire, but was not substantial for the outcome measures.	<u>Cognitive and motor development</u> As determined using the Kent Infant Development Scale (KIDS) age group 0-15 months); the age-based delay score of the Revised Prescreening Developmental Questionnaire (RPDQ or Revised Denver; age group 0 to 6 years); the Child Development Inventory (CDI; age group 15 months to 6 years); and selected individual yes/no items from Part I of the Child Behavior Check List and the School Competence Scale (age group 6-12 years). Results on the KIDS questionnaire (I n=36; C n=15): None of the 42 t tests was significant. Comparisons by stepwise hierarchical regression also did not show any significant differences in either the full sample of the various subsamples. Results on the RPDQ (I n=120; C n=134): None of the analysis (t tests or	Data for 487 (75%) of the 645 eligible and traceable children were included in the data analysis.

		n=130 ≥6 year: n=168 Total: 313 Sex: I: 40%M C: 48%M Groups comparable at baseline? Some differences: "Among the children younger than 6 yr of age, the DEX-exposed children were on average half a year younger than the unexposed ($P \leq 0.002$, t test) and included significantly more white children (86 vs. 76%, $P \leq 0.046$, Fisher's Exact Test). Among the older children, the DEX-exposed were approximately 11 months younger, on average ($P \leq 0.001$). ... Gestational age at birth, where available, did not differ between the DEX-exposed and -unexposed children."				stepwise hierarchical regression) showed statistically significant differences. Results on the CDI (I n=89; C=126): None of the analyses (t tests or stepwise hierarchical regression) showed statistically significant differences. Results on the Child Behavior Check List data (I n=44; C n=162): None of the analyses (X^2 or stepwise hierarchical logistic regression) showed statistically significant differences. No other outcomes reported.	
Trautman, 1995	Type of study: cross-sectional study Setting and country: US, Division of Pediatric endocrinology at the	<u>Inclusion criteria:</u> * Children aged 6 mo-5,5 years with an older sibling or mother with CAH whose mothers had	Dexamethasone treatment. Treatment started between weeks 1 and 21 of pregnancy and ended between weeks 9 and 24 (in case	No dexamethasone treatment	<u>Length of follow-up:</u> NA <u>Loss-to-follow-up:</u> NA	Results on cognitive and behavioural development, behaviour problems and temperament. Cognitive and behavioural	

	New York Hospital/Cornell Medical Center Funding and conflicts of interest: Grant from the Department of Psychiatry Cornell Medical College.	been referred during pregnancy to the department for a CAH-diagnostic procedure involving chorionic villus sampling or amniocentesis. * Read English <u>Exclusion criteria:</u> * could not be located <u>N total (children) at baseline:</u> Intervention: 26 Control:14 Two mothers had two eligible children each. <u>Important prognostic factors:</u> Mothers: DEX-exposed mothers did not differ in ethnicity, SES, age or education score. Children: CAH affected: I:11,5% C: 21.4% No other descriptives provided. Groups comparable at baseline? Unclear.	of a male or unaffected female) or later for the mother with CAH and the affected females. The mean duration was 8.9 weeks (median 5 weeks) and the mean dose 80.2 mg.		<u>Incomplete outcome data:</u> Some missings, no reason provided.	development. Assessed using the Revised Denver Prescreening Developmental Questionnaire (R-DPDQ) and the Minnesota Child Development Inventory (MCDI). No significant differences between the groups concerning the R-DPDQ scales: * Personal Social * Fine Motor-Adaptive * Language * Gross Motor No significant differences between the groups concerning the MCDI scales: * General development * Gross motor * Fine motor * Expressive Language * Situation Comprehension * Self help * Personal social A difference was found for the domain Comprehension-Conceptual: I: No deviance n=20, any deviance n=3 C: No deviance n=7, C any deviance n=7 Unexposed children were more likely to show deviance, $p<0.038$. Behavior problems As determined using the Child Behavior checklist. Sample sizes were (extremely) small (n=2 to n=14).	
--	--	--	---	--	---	---	--

						No significant differences were seen for the scales: * Externalizing (ages 2-3 and 4-18) * Internalizing (ages 4-18) * Total problems (ages 4-18) Significant differences were found for Internalizing and total problems for the ages 2-3 years. Internalizing, mean (SD) I: 48.5 (16.3) C: 32.5 (4.0) P<0.002 Total problems, mean (SD) I: 45.7 (15.0) C: 37.8 (4.0) P<0.048 Exposed children had higher scores. Temperament As determined using the Infant Temperament Questionnaire (ITQ), the Toddler Temperament Questionnaire (TTQ), the Behavioral Style Questionnaire (BSQ) and the EAS Temperament Survey for Children. No between-group differences were found on the ITQ/TTQ/BSQ and the Activity subscale of the EAS Temperament Survey. Significant differences were found for the EAS temperament Survey scales Shyness,	
--	--	--	--	--	--	--	--

						Emotionality and Sociability: Shyness: I: 2.6 (0.9) C: 2.0 (0.5) P<0.004 Emotionality: I: 2.6 (0.7) C: 2.1 (0.9) P<0.028 Sociability I: 3.6 (0.7) C: 4.0 (0.5) P<0.04 No other outcomes reported.																						
Lajic, 1998	Type of study: Retrospective/cross-sectional Setting and country: Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden Funding and conflicts of interest: Supported by the Karolinska Institute, the Swedish Society for Medical Research, and the Magnus Bergvall, Fredrik and Ingrid Thuring, Frimurare Barnhuset, Barnavard, Samariten, Sven Jerring,	<u>Inclusion criteria:</u> * fetuses at risk of being affected with severe CAH treated with dexamethasone to prevent prenatal virilization of the affected females. Only the results of the comparison between the fetuses treated and their index older sibling were included in this literature review. <u>N total at baseline:</u> Intervention: 13 (short term CAH male	CAH male or female with prenatal dexamethasone treatment. Treatment normally initiated before the 7th gestational week, 20µg/kg/d in three divided doses.	No prenatal treatment, older sibling of the I (index case)	<u>Length of follow-up:</u> NA <u>Loss-to-follow-up:</u> NA <u>Incomplete outcome data:</u> Unknown	Maternal outcomes Weight gain during pregnancy, expressed as ΔBMI, mean (SEM) I male: 6.4 (0.7), C: 5.7 (0.4), p>0.05. I female: 4.4 (0.4), C: 5.7 (0.7), p>0.05. Grade of virilisation The grade of virilisation, Prader stage <table><tr><td>Case no</td><td>I</td><td>C</td></tr><tr><td>1</td><td>Normal</td><td>4</td></tr><tr><td>2</td><td>2-3</td><td>4</td></tr><tr><td>3</td><td>1-2</td><td>5</td></tr><tr><td>4</td><td>Normal</td><td>SWboy</td></tr><tr><td>5</td><td>2</td><td>5</td></tr><tr><td>6</td><td>Normal</td><td>SWboy</td></tr></table>	Case no	I	C	1	Normal	4	2	2-3	4	3	1-2	5	4	Normal	SWboy	5	2	5	6	Normal	SWboy	
Case no	I	C																										
1	Normal	4																										
2	2-3	4																										
3	1-2	5																										
4	Normal	SWboy																										
5	2	5																										
6	Normal	SWboy																										

	and HRH Princess Lovisa Foundations.	n=7; full term CAH female n=6). Control: index of CAH male n=7; index of CAH female n=6). Groups comparable at baseline? Unknown.				No statistical analyses (could be) performed. Outcomes Children Length and height "Similarly, the more recently recorded heights and weights for prenatally treated CAH-affected boys and girls and their untreated siblings did not differ significantly (P 0.05, by t test), although among the girls there are two cases (aged 5.5 and 7 yr) whose growth is 2 sd below the mean (Fig. 5)."	
--	--------------------------------------	--	--	--	--	--	--

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? (unlikely/likely/unclear)
Karlsson, 2017	Unclear, almost no information provided	Likely/unclear. There was a slight age difference between de treated and not-treated females. Also, there was a slight difference in the education level, this might also be due to this difference in age.	Likely (lack of blinding)	Likely, no adjustment performed.
Meyer-Bahlburg, 2004	Unclear. Of the 827 potential child participants only 487 were eligible, traceable and willing to participate.	Unlikely	Likely (lack of blinding)	Unlikely
New, 2001	Unlikely	Likely except for the Prader score. There was probably quite a lot of missing data, given the number of patients included in the analyses for birth weight/maternal side effects.	Unclear, no information on how the results were determined	Likely, no adjustment performed.

Trautman, 1995	Unlikely	Unknown, the mean or median age is not presented per study arm.	Likely (lack of blinding)	Unclear, some additional analyses were performed to study possible confounders.
Lajic, 1998	Unlikely	Unlikely	Likely (lack of blinding)	No statistical analyses performed (virilisation) or no adjustment was performed (birth weight, weight gain during pregnancy)

Exclusietabel

Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Braun, 2009	Gaat over schapen.
Fernández-Balsells, 2010	Review, maar lijkt alsof ze ook studies hebben geïnccludeerd die vergelijking met een gezonde (<i>not at risk</i>) populatie hebben gemaakt. Rapportage van de resultaten wat onduidelijk. Keuze om de individuele studies te includeren.
Forest, 1998	Geen systematische review.
Forest, 2003	Alle patiënten zijn behandeld met dexamethason.
Gorduja, 2014	Studie over 4 cases die uiteindelijk allemaal dexamethason hebben gekregen, alleen vanaf een ander punt in de zwangerschap.
Grunt, 2013	Geen vergelijking.
Hirvikoski, 2012	Standpunt, geen vergelijkend onderzoek.
Hirvikoski, 2011	Vergelijking met gezonden (<i>not at risk</i> populatie).
Hirvikoski, 2008	Vergelijking tussen kinderen die prenataal zijn behandeld met dexamethason <i>at risk</i> voor AGS en kinderen niet behandeld met dexamethason <i>not at risk</i> voor AGS (broers/zussen van een kind dat is behandeld met groeihormonen en of random geïnccludeerde kinderen die gematched waren op leeftijd en geslacht).
Hirvikoski, 2007	Zie Hirvikoski, 2008.
Hughes, 2006	Artikel niet leverbaar door medische bibliotheek UMCG.
Hui, 2011	Geen systematische review.
Karlsson, 2018	Vergelijking met gezonden (<i>not at risk</i> populatie)
Lajic, 2004	Geen systematische review (soort design artikel).
Maccabee-Ryaboy, 2016	Gaat niet over de behandeling tijdens de zwangerschap.
McCullough, 2010	Geen vergelijkend onderzoek.
Mercado, 1995	Subsample van de studiepopulatie van New (2001).
Miller, 1998	Geen systematische review.
Miller, 2015	Geen systematische review.
Miller, 2013	Geen systematische review.
Nimkarn, 2006	Geen systematische review.
Seck, 1997	Opiniestuk.
Tardy-Guidollet, 2014	Focust op de SRy test, geen vergelijking wel/niet dexamethason.
Trautman, 1996	Vragenlijst studie naar de ervaringen van de moeders (design past niet bij PICO).
Wallenstein, 2018	Vergelijking met gezonden (<i>not at risk</i> populatie).
Wallenstein, 2016	Vergelijking met gezonden (<i>not at risk</i> populatie).
Witchel, 2012	Geen systematische review.

Zoekverantwoording

Uitgangsvraag: Wat is de plaats van dexamethasonbehandeling bij een zwangerschap waarbij er een kans is dat het kind AGS heeft?	
Database(s): Medline, Embase	Datum: 05-12-2018
Periode: > 1995	Talen: Engels

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1995 – december 2018	1 exp Adrenal Hyperplasia, Congenital/ or exp Steroid 21-Hydroxylase/ or cah.ti,ab,kw. or congenital adrenal hyperplasi*.ti,ab,kw. or 21-hydroxylase.ti,ab,kw. or 21 hydroxylase.ti,ab,kw. or cyp21a2.ti,ab,kw. or cyp11.ti,ab,kw. or 11-betahydroxylase.ti,ab,kw. or 21 monooxygenase.ti,ab,kw. or 21-monooxygenase.ti,ab,kw. (10607) 2 exp DEXAMETHASONE/ or dexamethason*.ti,ab,kw. (67906) 3 1 and 2 (698) 4 limit 3 to (english language and yr="1995 -Current") (305) 5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (376480) 6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1809029) 7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3081840) 8 4 and 5 (4) 9 4 and 6 (24) 10 9 not 8 (24) 11 4 and 7 (69) 12 11 not 8 not 10 (61) 13 8 or 10 or 12 (89) = 89	182

Embase (Elsevier)	('congenital adrenal hyperplasia'/exp OR 'steroid 21 monooxygenase deficiency'/exp OR 'steroid 21 monooxygenase'/exp OR cah:ti,ab OR 'congenital adrenal hyperplasi*':ti,ab OR '21-hydroxylase':ti,ab OR '21 hydroxylase':ti,ab OR cyp21a2:ti,ab OR cyp11:ti,ab OR '11-betahydroxylase':ti,ab OR '21 monooxygenase':ti,ab OR '21-monooxygenase':ti,ab) AND ('dexamethasone'/exp OR dexamethason*:ti,ab) AND [english]/lim AND [1995-2018]/py NOT 'conference abstract':it <i>Gebruikte filters:</i> <u>Systematische reviews:</u> ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematicreview'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) = 10 <u>RCT's:</u> ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it = 66 <u>Observationeel onderzoek:</u> 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomizedcontrolled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) = 54 = 130	
------------------------------	---	--

Module 3 Organisatie van zorg

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?

Introductie

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 dit hoofdstuk 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.

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?

Overwegingen

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.

Aanbevelingen

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

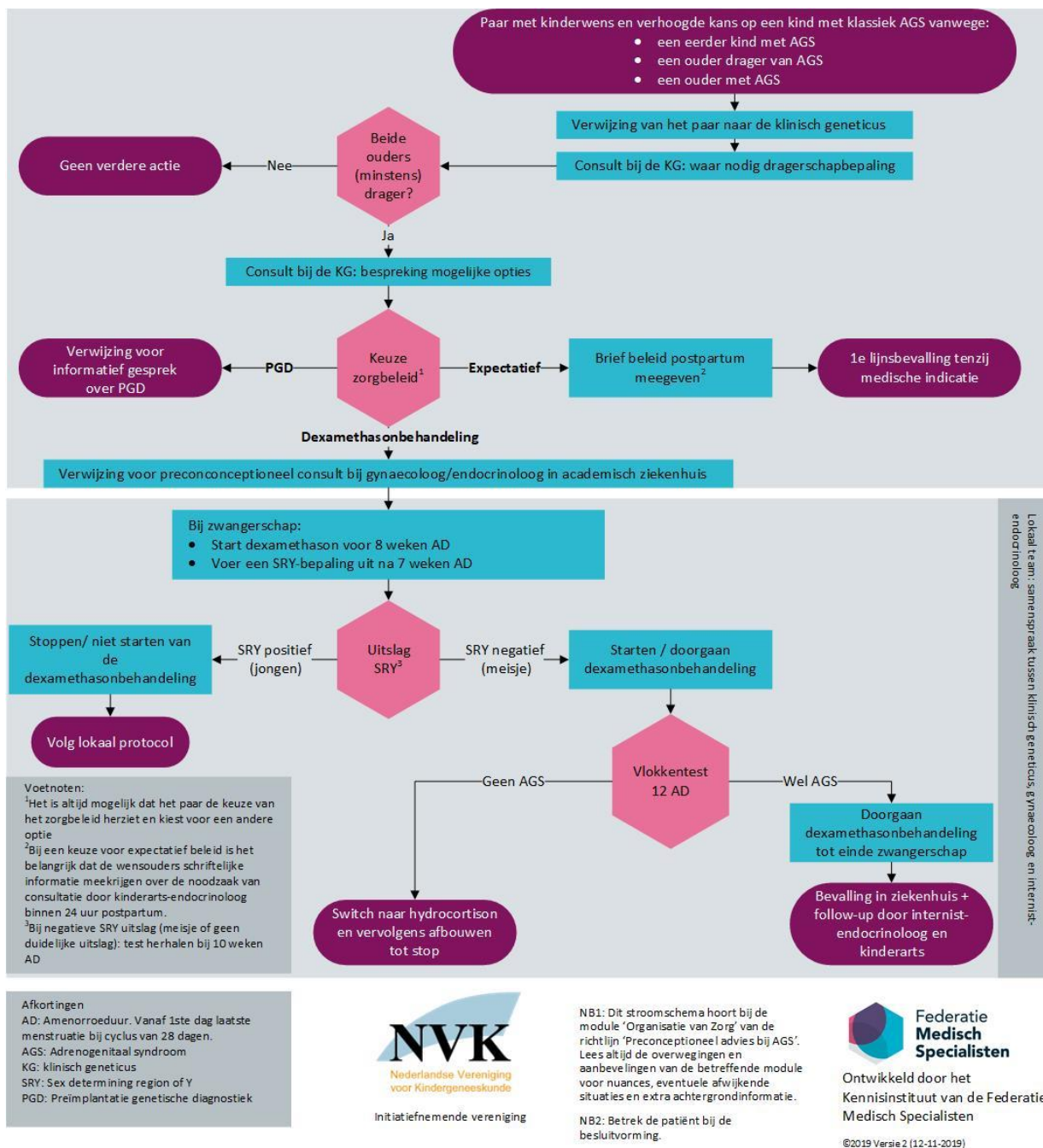
Voor de klinisch geneticus

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.



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?

Overwegingen

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 bijlage 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/>

Aanbevelingen

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 bijlage).

Wijs het paar op het bestaan van patiëntenverenigingen voor lotgenotencontact en aanvullende betrouwbare informatievoorziening, zoals thuisarts.nl¹.

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

Bijlagen bij de module Organisatie van zorg

Leidraad counselingsgesprek

Tijdens het counselingsgesprek met het paar dienen de volgende zaken aan bod te komen:

1. Kenmerken AGS (klinische kenmerken/ wat is virilisatie/ hoe ziet postnatale behandeling eruit (HC/FC/chirurgie));
2. Kans op virilisatie bij dit ouderpaar? NB DNA-onderzoek bij beide ouders is nodig om deze vraag te kunnen beantwoorden;
3. Mogelijke voor- en nadelen van de diverse opties (zie onderstaande tabel);
4. Praktische zaken preconceptioneel, in zwangerschap en postpartum (noodzakelijke verwijzingen, intercollegiaal consulten, contactgegevens);

Tabel 1. Mogelijke voor- en nadelen van de diverse opties.

	PGD	Dexamethasonbehandeling	Expectatief beleid
DNA-onderzoek	DNA-onderzoek beide ouders nodig.	DNA-onderzoek beide ouders nodig.	DNA-onderzoek beide ouders niet noodzakelijk
Conceptie	Niet spontaan (ivf-traject).	Normaal.	Normaal.
Bijwerkingen moeder en kind	Risico op bijwerkingen moeder (ovarieel hyperstimulatiesyndroom en kans op bloedingen (< 1%) en infecties (< 1%) als complicaties van de punctie).	Risico op bijwerkingen moeder (hypertensie, gewichtstoename, diabetes mellitus, bijnierschorsinsufficiëntie); Onbekend risico korte en lange termijn gevolgen voor kind.	Geen kans op bijwerkingen.
Overige nadelen tijdens zwangerschap	Intensief en (fysiek en mentaal) belastend traject met lange voorbereidingstijd.	Achteraf gezien mogelijk onterechte kortdurende behandeling van niet-aangedane foetus; Onzekerheid tijdens de zwangerschap over de eventuele aanwezigheid van AGS bij het kind.	Onzekerheid tijdens de zwangerschap over de eventuele aanwezigheid van AGS bij het kind.

Uitkomst voor kind	In verreweg de meeste gevallen (95-98%) zal het kind geen AGS hebben (en dus geen noodzaak dexamethasonbehandeling, geen operatieve correcties en levenslange medicatie voor deze aandoening).	Noodzaak van een vlokcentest of amniocentese bij een meisje; Bij start <8 weken AD bij een aangedaan meisje: vermindering virilisatie, waardoor minder postnatale interventies (operaties of pelottetherapie) nodig zijn. Enige mate van virilisatie blijft mogelijk.	Indien meisje met AGS: mogelijk (ernstige) virilisatie. Dit kan onduidelijkheid geven over geslacht bij geboorte; Mogelijk psychisch belastend voor kind en ouders; Vaker zijn chirurgische interventie en nabehandeling (vagina dilatatie) bij het kind op jonge en/of oudere leeftijd nodig; Kleinere kans dat meisje op oudere leeftijd vaginaal zal kunnen bevallen.
---------------------------	--	--	---

NB: voor een genuanceerde achtergrond kunnen de tekst van de richtlijn en de aanbevelingen geraadpleegd worden.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Organisatie van zorg	NVK	2020	2025	Elke 5 jaar	NVK	-

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Alle aanbevelingen uit deze module	1-3 jaar	-	Tijdige verwijzing naar klinisch geneticus.	-	Voorlichting beroepsgroepen	Wetenschappelijke verenigingen	-

Bijlage 1 Overzicht ontvangen reacties knelpuntenanalyse

In totaal zijn 21 verenigingen gevraagd schriftelijk commentaar te leveren op het raamwerk (tabel 1). De ontvangen inhoudelijke opmerkingen en de reacties van de werkgroep zijn opgenomen in tabel 2.

Tabel 1. Overzicht van aangeschreven organisaties en reacties

Vereniging	Reactie ontvangen
BijnierNET	Ja
Bijniervereniging NVACP	-
IGJ	Wij hebben besloten de richtlijn niet in behandeling te nemen. Wij bekijken alle richtlijnen aan de hand van een aantal criteria en beoordelen of wij de richtlijnen in behandeling nemen, dit omdat wij veel verzoeken tot beoordeling ontvangen. Richtlijnen met het hoogste risico voor patiënten nemen wij in beoordeling. Deze richtlijn hebben wij beoordeeld als onvoldoende hoog risico voor de patiënt om in behandeling te nemen.
Lareb	Ja
Kind&Ziekenhuis	Ja
NHG	Aangezien wij destijds hebben afgezien van deelname aan de invitation vanwege de geringe relevantie voor de huisartsgeneeskunde zullen wij ook afzien van het geven van input op het toegestuurde raamwerk.
NIP	Nee, niet tijdig ontvangen
NIV	Ja
NVOG	Ja
NVK	Ja, geen aanvullingen op raamwerk.
NVU	Namens de NVU zit Katja Wolffenbuttel in de werkgroep. Derhalve is het niet zinvol om buiten haar om nog input aan de commissie te leveren; Katja zal de vragen binnen de commissie beantwoorden.
NVZ	Hartelijk dank voor de uitnodiging voor de schriftelijke invitation. De NVZ zal niet deelnemen, maar blijft wel graag op de hoogte van het vervolgtraject.
Patiëntenfederatie Nederland	-
STZ	-
VIG	-

VKGN	Ja
VSOP	Ja
V&VN	Hierbij wil ik doorgeven dat ik geen commentaar van V&VN-afdelingen heb ontvangen op onderstaande vragen. Ik hoop je hiermee voldoende te hebben ingelicht.
ZN	Ja, nu geen beantwoording van vragen, ontvangen wel graag de richtlijn in de commentaarfase.
ZKN	-
ZiNL	-

Tabel 2. Inhoudelijke opmerkingen bij raamwerk

Organisatie	Reactie ontvangen	Reactie
Lareb	Onderstaand wil ik u een korte reactie geven op het meegestuurd raamwerk. Het raamwerk geeft een helder en duidelijk overzicht van het doel en de werkwijze. Bij de uitgangsvragen zou ik bij het beschrijven van de uitkomstmaten niet alleen melding maken van de mogelijke risico's en bijwerkingen van de verschillende methoden, maar ook beschrijven welke methode het meest effectief is voor verkrijgen van het beoogde resultaat. Immers indien de effectiviteit van dexamethason niet bewezen is, dient dat ook meegenomen te worden in de overweging. Wat wellicht als mogelijk knelpunt nog aangevuld kan worden is dat er slechts beperkte informatie beschikbaar is over de mogelijke korte, en al helemaal over de lange-termijn risico's voor het in utero aan dexamethason blootgestelde kind. Daarom zal het waarschijnlijk lastig zijn om hierover een duidelijke uitspraak te doen.	Hartelijk dank voor uw reactie. We zullen ook zeker de effectiviteit, en de korte- en lange termijn risico's meenemen in de uitgangsvraag.

	Voor ons is er niet specifiek sprake van een prioriteit. Wij kunnen vanuit onze expertise alleen meedenken over de veiligheid van dexamethasongebruik tijdens de zwangerschap. We hebben geen inzicht in de effectiviteit ervan of in de impact van de verschillende methoden.
VSOP	Mooi initiatief, dat goede informatievoorziening gaat opleveren voor paren met een AGS-mutatie en een kindervens Wat betreft de opzet van het raamwerk geen opmerkingen. Het is denk ik belangrijk om na te denken over goede multidisciplinaire samenwerking om ervoor te zorgen dat deze paren de volledige informatie krijgen omtrent hun kindervens. Op dit moment weten de verschillende disciplines vooral veel over hun eigen domein. Hoofdstuk 6 is dus een belangrijk hoofdstuk. Kleine opmerking over de benaming van de hoofdstukken. Mi is “wat is de plaats van” wat vaag. Ik neem aan dat hier de voor- en nadelen van de verschillende behandelingen worden besproken. Wat betreft het PGD-hoofdstuk zal niet alleen de impact (emotionele en lichamelijke belasting) van de behandeling aan de orde moeten komen, maar ook bijvoorbeeld de slagingscijfers en risico's van de behandeling. Als het paar voor deze weg kiest, en het leidt niet tot het gewenste resultaat, dan zullen zij weer een nieuwe keuze moeten maken. Maar dan ben je wel een paar jaar verder. De opzet over de dexamethason behandeling en Hartelijk dank voor uw reactie. We snappen uw opmerking betreffende de formulering “wat is de plaats van” Er wordt bij uitgangsvragen vaak voor een dergelijke formulering gekozen, omdat er met de aanbeveling antwoord moet gegeven worden op deze vraag. De zoekvraag in de literatuursamenvatting wordt wel strikt als PICO geformuleerd, en zal er specifiek naar de voor- en nadelen van de behandelingen worden gekeken. We zullen in de module over PGD ook uw opmerkingen meenemen. We zullen de conceptrichtlijn t.z.t. ook ter commentaar naar de VSOP sturen.

	urologische correctie is prima. Ik zie graag de uitgewerkte richtlijn t.z.t. tegemoet.	
NIV	Dank voor het toesturen van de uitnodiging voor een schriftelijke knelpuntenanalyse voor de bovengenoemde richtlijn. De NIV heeft dit verzoek voorgelegd aan de deelspecialistische vereniging, de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie. 1. Zijn er wat u betreft knelpunten die momenteel nog niet geadresseerd worden in het raamwerk? De NIV ziet geen andere knelpunten dan gedefinieerd; zij wil echter wel graag de voorgestelde keuzemogelijkheden ter discussie stellen. Haar advies is om de keuzemogelijkheden, die genoemd zijn, te wijzigen: haar inziens gaat het hier om een specifieke pre-conceptionele situatie waarin er 3 mogelijkheden zijn voor het echtpaar met kinderwens en risico op klassieke AGS op dat moment ☒ Preimplantatie genetische diagnostiek ☒ dexamethason behandeling ☒ geen behandeling. De keuze “chirurgische behandeling” is pre-conceptioneel niet aan de orde. Uiteraard moet dit onderwerp wel genoemd worden in het pre-conceptioneel counselinggesprek over de mogelijke gevolgen post partum. 2. Zijn er conceptuitgangsvragen opgenomen in het raamwerk waar u zich niet in kunt vinden?	Hartelijk dank voor uw reactie. We zijn het helemaal eens met de door u geschetste mogelijkheden. De keuze voor de chirurgische behandeling is preconceptioneel inderdaad niet aan de orde. Het gaat inderdaad om de keuze voor expectatief beleid, en later (postnataal) kan men eventueel kiezen voor een chirurgische behandeling. De werkgroep kiest er nu voor de chirurgische behandeling wel te beschrijven als zijnde een onderdeel van de zorg, maar niet als dusdanig als een aparte module op te nemen. De werkgroep is het met u eens dat het goed is om de zorg enigszins te centraliseren in centra waar expertise aanwezig is. Het lijkt de werkgroep niet nodig om hier specifiek één centrum voor aan te wijzen. De behandeling met dexamethason wordt als experimenteel gezien, maar wordt momenteel wel al geruime tijd in het kader van de gebruikelijke zorg gegeven. Aangezien het hier dus geen studieverband betreft, lijkt een goedkeuring van de CCMO niet voor de hand liggend. We zullen, afhankelijk van de uitkomsten van de literatuursamenvattingen/richtlijnmodules, ook aanbevelingen voor vervolgonderzoek doen. We zullen daarbij ook uw suggestie voor een database in ons achterhoofd houden.

De NIV kan zich vinden in hoofdstuk 5 welke algemene informatie over chirurgische mogelijkheden bevat als informatiebron voor de aanstaande ouders. De NIV kan zich echter niet vinden in de onderzoeksvraag: korte en lange termijn effecten van urologische correctie op het functioneren van het kind met AGS omdat deze vraag ons inziens buiten de scope van de pre-conceptionele richtlijn valt. Het is uiteraard wel een belangrijk onderwerp, zeker in het licht van de huidige maatschappelijke discussies. Het ligt daarom zeer voor de hand om hier een aparte richtlijn voor te maken.

3. Welke conceptuitgangsvragen hebben voor u de hoogste prioriteit?

De directe vragen mbt dexamethason behandeling (en korte en lange termijn risico) hebben hoogste prioriteit

Daarnaast vraagt de NIV graag uw aandacht voor de onderstaande opmerkingen:

1. De NIV stelt u voor om deze vorm van counseling en behandeling te centraliseren in één centrum met expertise voor DSD/AGS. Het aantal patiënten is naar onze schatting minder dan 10 per jaar.
2. Prenatale dxm behandeling is nog steeds een experimentele behandeling. De NIV adviseert u een uw aanbevelingen mee te nemen dat deze behandeling pas na voorafgaande CMO goedkeuring plaats te laten vinden. Zij doet u de suggestie om de patiënten (moeder en kind) te gaan registreren in een database zodat deze gegevens ook gebruikt kunnen gaan worden

voor lange termijn evaluatie.		
Kind Ziekenhuis	en [We hebben hier alleen de aanbevelingen specifiek voor dit onderwerp meegenomen] Aanbevelingen: • Ouders altijd een keuze mogelijkheid aanbieden en de voor- en nadelen bespreken van deze keuze. Zonder waarde oordeel. Ook uitleggen dat in Zweden er bijvoorbeeld geen dexamethason meer wordt voorgeschreven bij risicozwangerschappen voor het krijgen van een meisje met AGS. Niet behandelen is ook een optie. • Vergeet niet de mogelijk impact op het kind en gezin. Heb aandacht voor alle kinderleefdomeinen medisch, sociaal, veiligheid en ontwikkeling van het hele gezin Ieder gezin is anders. Maatwerk is hier van groot belang om de verbetering van leefstijl blijvend te verbeteren Lees meer over kinderleefdomeinen: http://www.hetmedischekindzorgsysteem.nl/mks-programma/in-vier-fasen-naargoede-zorg-voor-kind-en-gezin/fase-2 • Houdt rekening met: • Ervaringsverhalen helpen • Goede informatie die aansluit bij het belevingsniveau is van groot belang. Het juiste verwachttingsmanagement creëren is van groot belang • Samenwerking en coördinatie van zorg is een voorwaarden voor succes	Hartelijk dank voor uw uitgebreide reactie. We zullen uw opmerkingen meenemen in deze richtlijn.

- Succesvol communiceren is van groot belang.

NVOG

Wij kunnen ons niet vinden in de opmerking dat we meteen na de geboorte blijkbaar de virilisatie verschijnselen te niet willen doen. Dat past echt niet meer in het huidige tijdsbeeld. En hoewel ergens in de inleiding de mogelijkheid open wordt gelaten dat alter in het leven te doen is dat in de rest van de wereld op dit moment echt state of the art.

PGD kan nog wel een issue zijn voor vele van deze mensen omdat hun kansen om zwanger te worden daarmee aanzienlijk gereduceerd worden. Bovendien zijn er al vele mutaties in het Cyp-21 gen bekend en moet men per mutatie wellicht een eigen probe ontwikkelen en dat zal niet altijd snel gaan hetgeen tot aanzienlijke wachttijden aanleiding geeft.

2^e input

Het raamwerk lijkt in orde. Mogen we er vanuit gaan dat in 'hoofdstuk 5' ook voldoende aandacht is voor timing van een evt. ingreep, dat het kind evt. oud genoeg is om bij de besluitvorming betrokken te kunnen zijn? Dit lijkt nu wel zo te zijn.

Al veel deskundigheid in huis, zo te zien. Alleen de vraag of de seksuologen ook bij betrokken zouden moeten zijn.

Het werkgroepbestuur leest graag het concept van de richtlijn mee, en is desgewenst beschikbaar is voor overleg."

Dank u voor uw reactie.

De werkgroep heeft zeker niet de intentie om standaard na de geboorte de virilisatie verschijnselen te niet te willen doen. Mocht dat zo zijn overgekomen dan hebben wij ons misschien hierin ongelukkig geformuleerd.

We zullen in deze richtlijn PGD bespreken, en zullen daarbij uw opmerking in ons achterhoofd houden.

We zullen de chirurgische behandeling bespreken in de richtlijn. Aangezien de keuze voor de chirurgische behandeling preconceptioneel niet aan de orde is (zie ook het commentaar vanuit de NIV), kiest de werkgroep er nu voor de chirurgische behandeling wel te beschrijven als zijnde een mogelijk onderdeel van het expectatieve beleid, maar niet als dusdanig als een aparte module op te nemen. Daar zullen we uw opmerking bij meenemen.

Aangezien dit een preconceptionele richtlijn betreft acht de werkgroep het minder voor de hand liggend om ook de seksuologen te betrekken.

NVKG	1. Ik lees niet over de optie van prenatale geslachtsbepaling vanaf 7 weken in maternaal bloed. Dan hoeft je alle jongens niet meer bloot te stellen, Dat is toch al weer winst ten opzichte van een vlok of komt dat in de fase van het uitwerken van het raamwerk. Komt NIPD op al in zicht? 2. het (psychisch) functioneren van niet prenataal behandelde geviriliseerde kinderen en eventuele complicaties en het welbevinden van kinderen met niet/late urologische correctie, versus vroege correctie 3. Geen prioriteit, het geheel is belangrijk.	Bedankt voor uw reactie. We zullen uw punten zeker meenemen in deze richtlijn.
BijnierNET	U heeft ons de volgende vragen gesteld: 1. <u>Zijn er wat u betreft knelpunten die momenteel nog niet geadresseerd worden in het raamwerk?</u> Wij zien geen andere knelpunten dan gedefinieerd, maar wij willen de voorgestelde keuzemogelijkheden ter discussie stellen. Ons advies is om de keuzemogelijkheden, die genoemd zijn, te wijzigen: ons inziens gaat het hier om een specifieke pre-conceptionele situatie waarin er 3 mogelijkheden zijn voor het echtpaar met kinderwens en risico op klassieke AGS op dat moment - Preimplantatie genetische diagnostiek - dexamethason behandeling - geen behandeling. De keuze “chirurgische behandeling” is pre-conceptioneel niet aan de orde. Uiteraard moet dit	Bedankt voor uw reactie. Zie voor de eerste punten ook onze antwoorden aan de NIV. We zullen bij deze richtlijn ook informatie voor patiënten ontwikkelen. Hoogstwaarschijnlijk zullen we gaan proberen om informatie op thuisarts op te nemen/aan te vullen.

onderwerp wel genoemd worden in het pre-conceptioneel counseling-gesprek over de mogelijke gevolgen post partum.

2. Zijn er conceptuitgangsvragen opgenomen in het raamwerk waar u zich niet in kunt vinden?

Wij kunnen ons vinden in hoofdstuk 5 welke algemene informatie over chirurgische mogelijkheden bevat als informatiebron voor de aanstaande ouders. Wij kunnen ons echter niet vinden in de onderzoeksvraag: "korte en lange termijn effecten van urologische correctie op het functioneren van het kind met AGS" omdat deze vraag ons inziens buiten de scope van de pre-conceptionele richtlijn valt. Het is uiteraard wel een belangrijk onderwerp, zeker in het licht van de huidige maatschappelijke discussies. Het ligt daarom zeer voor de hand om hier een aparte richtlijn voor te maken.

3. Welke conceptuitgangsvragen hebben voor u de hoogste prioriteit?

De directe vragen m.b.t dexamethason behandeling (en korte en lange termijn risico) hebben hoogste prioriteit in onze ogen.

====

Zeker over de periode post-partum stellen wij u voor te overwegen hiervoor een aparte pagina te maken en dan meteen te verwijzen naar het beschikbaar voorlichtingsmateriaal en set van afspraken dat er reeds is,

o.a. bij www.bijniernet.nl – we denken dan o.a. aan de laagdrempelige informatie over stress via de animaties.

=====