

Leitlinienreport zur S1 Leitlinie: Diagnostik und Management von Patienten mit *PTEN* Hamartom Tumor Syndrom (PHTS) im Kindes- und Jugendalter

AWMF-Register-Nummer: 174-025

Version 1.0 (September 2019)

Autoren des Leitlinienreports

Dr. med. Michaela Plamper (Leitlinienkoordinatorin, federführend für DGKED), Prof. J. Wölfle (DGKED)

Dr. biol. hum. Anja Moß (Leitlinienkoordinatorin der DGKED, AWMF-Leitlinienberaterin)

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.

Kontakt

Geschäftsstelle der DGKED e.V.
Wolfgang Seel
Chausseestraße 128-129
10115 Berlin



[http:// www.paediatrische-endokrinologie.de/](http://www.paediatrische-endokrinologie.de/)

Tel: 030 / 28 04 68 04

Fax: 030 / 28 04 68 06

E-Mail: w.seel@dgked.de

Koordination der Leitlinienentwicklung der DGKED e.V.

Frau Dr. Anja Moß
AWMF-Leitlinienberaterin
E-Mail: anjamoss@web.de

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	3
1. Geltungsbereich und Zweck	3
Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas	3
Zielorientierung der Leitlinie	3
Patientenzielgruppe	3
Versorgungsbereich	3
Anwenderzielgruppe/Adressaten	3
2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	4
Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen	4
3. Methodologische Exaktheit	4
Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)	5
Verwendung existierender Leitlinien zum Thema	5
Systematische Literaturrecherche (nicht relevant für S1-Leitlinien)	5
Auswahl und Bewertung der Evidenz (nicht relevant für S1-Leitlinien)	5
Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung	6
4. Externe Begutachtung und Verabschiedung	6
5. Redaktionelle Unabhängigkeit	6
6. Verbreitung und Implementierung	6
7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	6
Anhang	8

Einleitung

Das PTEN Hamartoma Tumor Syndrom (PHTS) fasst mehrere heterogene Krankheitsbilder (Syndrome) zusammen, die durch eine heterozygote Keimbahn-Mutation des Tumorsuppressorgens PTEN auf Chromosom 10 hervorgerufen werden. Zu den PTEN assoziierten Syndromen gehören das Cowden Syndrom, Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom, Proteus Syndrom, Autismusspektrum Erkrankungen mit Makrozephalie, Lhermitte-Duclos-Syndrom und die juvenile kindliche Polyposis. Durch den Verlust der PTEN Aktivität kommt es zur einer vermehrten Entwicklung hamartomatöse Läsionen, Tumoren und zu Überwuchs. Die Patienten zeigen eine erhöhte Rate an benignen und malignen Tumoren von Mamma, Endometrium und Schilddrüse. Aber auch andere Organsystem wie der Gastrointestinaltrakt, Nieren, Haut und ZNS sind betroffen. Bereits im Kindesalter ist die Entstehung von Karzinomen der Schilddrüse und der Haut beschrieben. Neben dem erhöhten Tumorrisiko wird eine erhöhte Rate an Entwicklungsstörungen und Autismus beschrieben. Ein charakteristisches Merkmal vieler Patienten stellt eine ausgeprägte Makrozephalie dar.

1. Geltungsbereich und Zweck

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Das PHTS ist eine seltene Krankheit, die auch dem medizinischen Personal oft nicht geläufig ist. Für Kinder- und Jugendliche gibt es bisher keine Leitlinie zur Diagnostik und zum Management nach Diagnosestellung. Die Patienten und Familien benötigen aber eine gute Aufklärung und eine multidisziplinäre Betreuung.

Zielorientierung der Leitlinie

Diese Leitlinie soll den betreuenden Ärzten bei der Verdachtsdiagnose und bei bereits gestellter Diagnose einer *PTEN* Gen Mutation eine diagnostische und therapeutische Hilfe darstellen.

Patientenzielgruppe

Kinder und Jugendliche mit PHTS und deren Eltern.

Versorgungsbereich

Kinder- und Jugendmedizin. Pädiatrische Endokrinologen, Gastroenterologen, Neurologen, Onkologen, Humangenetiker

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Ärzte/Ärztinnen im niedergelassenen Bereich und in Kliniken sowie Ambulanzen an Spezialeinrichtungen.

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen

Von Herrn Prof. Wölfle, dem Präsidenten der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie (DGKED), wurde die Initiative zur Leitlinienerstellung ergriffen. Mit der Leitlinienerstellung und Koordination wurde Frau Dr. Plamper (Bonn) für die DGEKD beauftragt.

Folgende weitere Fachgesellschaften wurden mit der Bitte um Mitarbeit bei der S1-Leitlinienerstellung angeschrieben. Die verschiedenen Fachgesellschaften haben ihre Mitarbeit zugesagt und folgende offiziellen Vertreter (Mandatsträger) entsandt:

- Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie, DGKED (Fr. Dr. M. Plamper, Universitätskinderklinik Bonn und Herr Prof. Dr. J. Wölfle, Universitätskinderklinik Bonn und Universitätskinderklinik Erlangen)
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, GfH (Herr Prof. Dr. S. Aretz, Institut für Humangenetik der Universität Bonn)
- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung, GPGE (Herr Dr. S. Buderus, St. Marienhospital Bonn)
- Selbsthilfegruppe CoBaLD (Frau Dr. J. Kionke, Herr Schneider)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin, DGKJ (Herr Prof. Dr. D. Schneider, Westfälisches Kinderzentrum Dortmund)
- Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie, GPOH (Herr Prof. Dr. D. Schneider, Westfälisches Kinderzentrum Dortmund)
- Gesellschaft für Neuropädiatrie, GNP (Frau. Prof. Krägeloh-Mann, UK Tübingen, Präsidentin der DGKJ)

Als AWMF-Leitlinienberaterin stand Frau Dr. biol. hum. Anja Moß für die methodische Betreuung zur Verfügung.

3. Methodologische Exaktheit

Bei der Überarbeitung dieser Leitlinie wurde sorgfältig darauf geachtet, die nationalen methodischen Vorgaben für Leitlinien einzuhalten (AWMF-Regelwerk).

Am 01.02.2018 wurde die Leitlinie zur Erstellung bei der AWMF angemeldet. Es wurde festgelegt, dass Frau Dr. Plamper und Herr Prof. Wölfle den Leitlinienentwurf erstellen und diesen per E-Mail an die Spezialisten der verschiedenen Fachgesellschaften

verschicken. Die Entwürfe wurden mehrmals von den angeschriebenen Mitgliedern überarbeitet. Im Rahmen einer Telefonkonferenz am 19.12.2018 wurde der damals aktuelle Entwurf vorgestellt und mit den Mandatsträgern diskutiert, sowie Änderungswünsche festgelegt. Diese wurden in den Textentwurf eingearbeitet.

Der finalen Version wurde im Rahmen einer Delphi Abstimmung (Februar/März 2019) von den Mandatsträgern der verschiedenen Fachgesellschaften zugestimmt. Die finale Version wurde erneut an alle Mandatsträger versandt und endgültig am 01.05.2019 konsentiert.

Die konzertierte Leitlinie wurde dann dem Vorstand der DGKED vorgelegt und genehmigt.

Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

Beim Leitlinien-Erstellungsprozess wurden die vorhandenen themenrelevanten Leitlinien berücksichtigt:

- The NCCN 1.2014 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarien, Version 1.2014. J Natl Compr Canc Netw. 2014, Sep; 12(9):1326-38
- Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt, RW. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. Am J Gastroenterol. 2015 February; 110(2): 223-263. Doi:10.1038/ajg.2014.435.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Kurzversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>

Systematische Literaturrecherche (nicht relevant für S1-Leitlinien)

Anhand vorgegebener Stichworte, die sich auch nach der Gliederung der Leitlinie orientierten, erfolgte eine Recherche aktueller Literatur in der Datenbank Medline über www.PubMed.org durch Dr. Plamper (Schlagwörter: PHTS, Cowden Syndrom, Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome, guidelines, children, adolsecents).

Auswahl und Bewertung der Evidenz (nicht relevant für S1-Leitlinien)

Die Auswahl der Evidenz erfolgte initial durch Dr. Plamper nach thematischer Relevanz im Konsens mit der Leitliniengruppe.

Da es sich um eine S1-Leitlinie handelt, wurde die Evidenz der Arbeiten nicht berücksichtigt bzw. bewertet.

Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Die zentralen Empfehlungen sind hervorgehoben.

Der erste Entwurf der S1-Leitlinie wurde am 04.05.2018 per E-Mail an die Leitliniengruppe verschickt. Kommentare und Verbesserungsvorschläge der Mandatsträger wurden eingefügt und die Leitlinie mehrmals überarbeitet erneut verschickt.

Nach der Telefonkonferenz im Dezember 2018 wurde die Leitlinie überarbeitet und am 19.02.2019 für das Delphi-Verfahren an die Leitliniengruppe verschickt. Letzte Änderungswünsche wurden eingearbeitet und die finale Version wurde am 03.04.2019 an alle Mandatsträger versendet mit Einholung einer abschließenden Zustimmung.

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Diese Version der S1-Leitlinie wurde den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften (DGKED und DGKJ) zur Kommentierung bzw. finalen Verabschiedung im Mai 2019 zugeschickt. Es gingen keine Änderungswünsche ein. Die finale Version der Leitlinie wurde am 23. September 2019 erstellt.

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

Eine Finanzierung der Leitlinie ist nicht erfolgt.

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe haben schriftlich potenzielle Interessenkonflikte dargelegt. Die Einholung erfolgte mit dem tabellarischen Formblatt der AWMF (Version 2018). Eine zusammenfassende Darstellung findet sich im Anhang in Tabelle 1. Die ausgefüllten Erklärungen wurden von der Leitlinienkoordinatorin sowie dem Leitliniensekretariat der DGKED überprüft. Es wurden keine relevanten Interessenskonflikte festgestellt, die in der Lage wären, die Leitlinieninhalte systematisch zu beeinflussen und die weitere Konsequenzen wie z.B. Stimmenthaltung erforderlich gemacht hätten. Die interdisziplinäre Erstellung, sowie die finale Begutachtung durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen bilden Elemente, die das Risiko von Verzerrungen (auch aufgrund von Interessenkonflikten einzelner Personen) reduzieren können (siehe Tabelle 1).

6. Verbreitung und Implementierung

Die finale Leitlinienversion wird auf den Internetseiten der DGKED sowie der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen publiziert. Die Leitlinie soll auf der nächsten Jahrestagung der DGKED vorgestellt werden.

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die aktuelle Leitlinie mit Stand vom 23.09.2019 ist maximal 5 Jahre gültig (bis 22.09.2024). Die Koordination der Überarbeitung unterliegt federführend der DGKED, vertreten durch

Frau Dr. Plamper (Bonn). Ergeben sich im Gültigkeitszeitraum neue Erkenntnisse, die die Therapieempfehlungen dieser Leitlinie maßgeblich verändern, werden kurzfristig entsprechende Informationen durch die Koordinatorin erstellt und über die Homepage der DGKED veröffentlicht.

Kommentare und Änderungsvorschläge zur Leitlinie bitte an:

Frau Dr. Plamper
Universitätskinderklinik Bonn
Adenauerallee 119
53113 Bonn
Tel: 0228 287 33333

E-Mail: Michaela.Plamper@ukbonn.de

Anhang

Tabelle 1: Interessenskonflikterklärungen PHTS-Leitliniengruppe

Leitlinienkoordinatoren: Dr. Michaela Plamper Leitlinie: Diagnostik und Management von Patienten mit <i>PTEN</i>Hamartom Tumor Syndrom (PHTS) im Kindes- und Jugendalter Registernr: 174-025
Die Erklärung betrifft finanzielle und kommerzielle (materielle) sowie psychologische und soziale (immaterielle) Aspekte sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/ professionellen Partner innerhalb der <u>letzten 3 Jahre</u> .

		Dr. Plamper	Prof. Dr. Wölfle	Prof. Dr. Krägeloh-Mann	Prof. Dr. Schneider	Dr. Buderus	Prof. Dr. Aretz	Dr. Kionke	Hr. Schneider
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Nein	Ja	Ja		Ja	Nein	Nein	Nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Ja	Ja	Ja		Ja	Nein	Nein	Nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der	Nein	Nein	Ja		Nein	Nein	nein	nein

	Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung								
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Ja (DGKED)	Ja (DGKED)	Ja (GNP)	Ja (DGKJ, GPOH)	Ja (GPGE)	Ja (GfH)	Ja (SHG CoBaLD)	Ja (unterstützen im Auftrag der SHG)
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	nein	Nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Uni Bonn	Uni Bonn	Uni Tübingen	Westf. Kinderzentrum Dortmund	Marien-hospital Bonn	Uni Bonn	Gegenwärtig Krankenhaus Winsen, Elbeklinik Buxtehude	Swarco Traffic Systems GmbH
10	Ergeben sich aus allen oben aufgeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenskonflikte?	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Die Originale der Formblätter sind beim Leitlinienkoordinator bzw. im Leitliniensekretariat hinterlegt.

Erstveröffentlichung: 09/2019

Nächste Überprüfung geplant: 09/2024

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für die elektronische Publikation: AWMF online