

# Actualización en el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita

## Update on the treatment of congenital adrenal hyperplasia

Anna Casteràs

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona*

### Introducción

El tratamiento de la forma clásica de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por déficit de 21 hidroxilasa (21OH) no está estandarizado, depende de varios factores, entre ellos la edad y los objetivos terapéuticos<sup>(1)</sup>. En pediatría, hasta alcanzar la talla final, el tratamiento de elección es hidrocortisona junto con fludrocortisona; sin embargo, las dosis y los horarios se individualizan en cada caso. En el adulto es posible cambiar a otro tipo de glucocorticoide (GC), ya sea prednisona o incluso puntualmente dexametasona, con el fin de suprimir más eficazmente los andrógenos. No obstante, dosis suprafisiológicas y glucocorticoides de acción prolongada pueden generar efectos adversos metabólicos a largo plazo<sup>(2-4)</sup>. Paralelamente, existe la dificultad de monitorizar de forma precisa el tratamiento corticoide<sup>(5)</sup>. El perfil hormonal andrógeno es variable, y, aparte de la medición de 17 OH-progesterona (17OHP), testosterona y androstenediona, las vías de los 11 oxiandrógenos y la androsterona también son relevantes<sup>(6)</sup>. Por otro lado, es peligroso intentar normalizar los andrógenos, y se puede caer fácilmente en el sobretreatmento corticoide<sup>(7)</sup>. Así pues, existe un frágil equilibrio entre el tratamiento sustitutivo y supresivo suprarrenal, difícil de conseguir con las pautas corticoideas actuales.

Ante este escenario se han desarrollado formulaciones más fisiológicas de corticoides o nuevos fármacos para conseguir un mejor equilibrio hormonal y reducir complicaciones<sup>(8)</sup>. Comentaremos los datos disponibles sobre nuevos preparados o pautas de glucocorticoides, así como terapias dirigidas al eje hipotalámico-hipófiso-suprarrenal, fármacos antian-drógenos y avances en terapias génicas o celulares.

Previamente, cabe hacer un breve inciso sobre las recomendaciones actuales de los gluco- y mineralocorticoides en cada época de la vida.

En la figura 1 se exponen las recomendaciones actuales respecto al tipo y dosis de los gluco- y mineralocorticoides, según los tramos de edad<sup>(9)</sup>. Adicionalmente se recuerdan los objetivos o aspectos diferenciales de cada fase.

En los siguientes apartados se detallan otras opciones terapéuticas o novedades farmacológicas en estudio. En la figura 2 queda reflejado su lugar de acción dentro de la fisiopatología de la HSC.

### Administración mejorada de glucocorticoides

#### Bomba de infusión continua subcutánea

Tiene una experiencia limitada, pero con resultados positivos, a nivel de control hormonal, calidad de vida y reducción de los tumores de restos adrenales testiculares (TART). No obstante, se trata de un procedimiento complejo e invasivo, no adecuado para su uso generalizado<sup>(10,11)</sup>. Se ha probado ocasionalmente en pediatría, pero, debido a las dificultades prácticas y los riesgos, la bomba quedaría relegada a niños especialmente complicados de tratar<sup>(12,13)</sup>.

#### Pautas reversas de glucocorticoides

Dosis altas de GC tomadas antes de acostarse ya demostraron que no suprimían el pico de hormona adrenocorticotropa (ACTH) de madrugada y que metabólicamente eran contraproducentes, principalmente cuando se trata de dexametasona<sup>(14,15)</sup>.

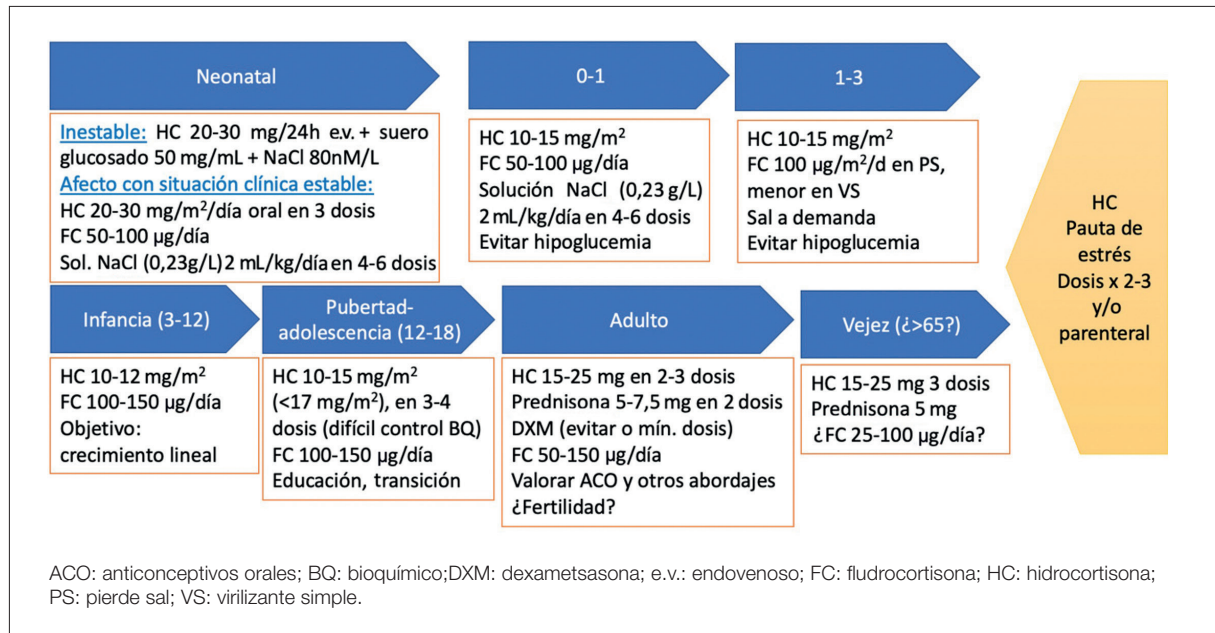


Figura 1. Tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita clásica en las diferentes épocas de la vida.

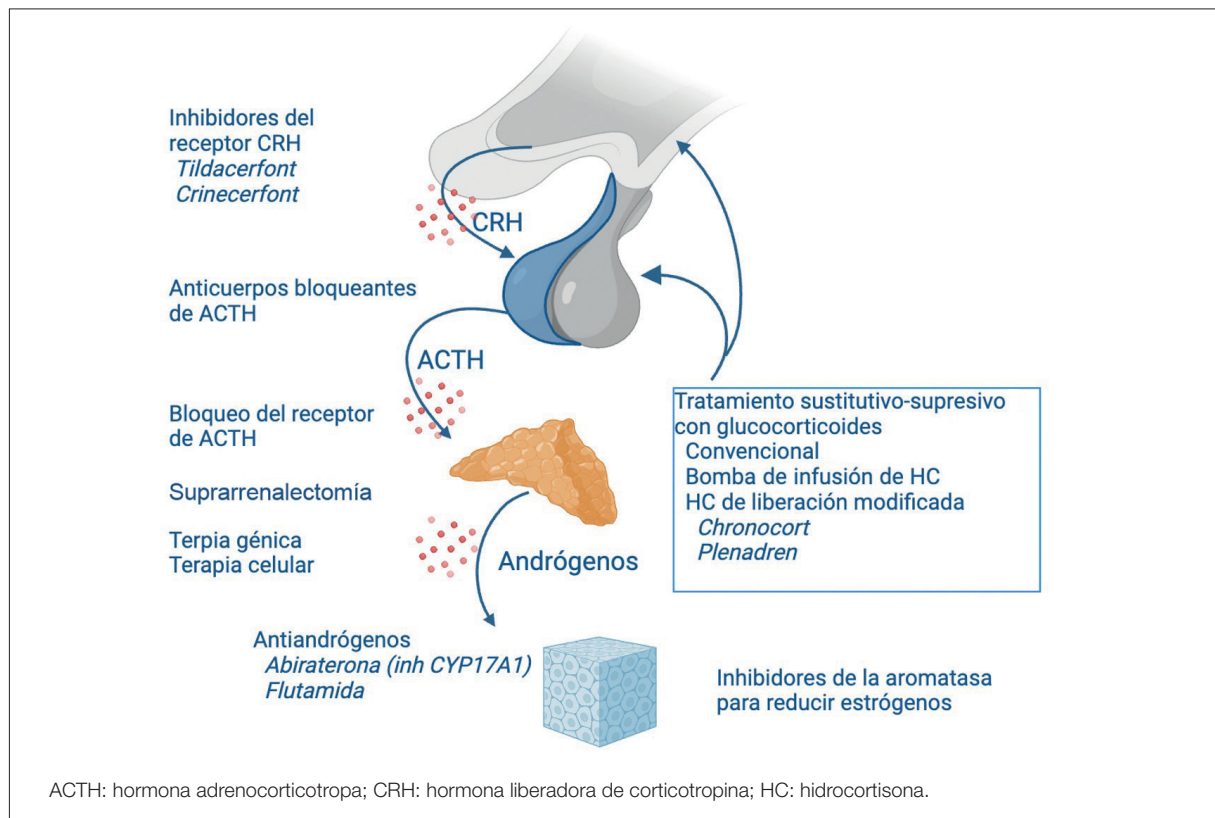


Figura 2. Exposición esquemática de los tratamientos disponibles o potenciales para la forma clásica de hiperplasia suprarrenal congénita y su lugar de acción.

### Preparaciones mejoradas de glucocorticoides

*Alkindi*<sup>®</sup>

Se trata de hidrocortisona en gránulos en dosis de 0,5, 1, 2, 5 mg. Está pensado fundamentalmente

para facilitar la dosificación y la toma en la infancia. El tratamiento está disponible en Europa, pero no tiene financiación en España por el momento. Ha demostrado que no sólo es seguro a nivel de crecimiento y crisis suprarrenales, sino que permite un ajuste de dosis más preciso y alcanza una dosis final en el rango

bajo de lo recomendado<sup>(16)</sup>. No obstante, puede ser complicado para un niño deglutir una cantidad grande de gránulos, que no se disuelven en líquido.

### Hidrocortisona de liberación modificada

Actualmente existen dos formulaciones de hidrocortisona hidrocortisona de liberación modificada: Plenadren® y Chronocort®.

#### Plenadren®

Son comprimidos con un primer recubrimiento que libera rápidamente el cortisol, seguido de una liberación sostenida desde el núcleo<sup>(17)</sup>. Está pensado para que la toma de un comprimido matutino reproduzca mejor el perfil fisiológico del cortisol. Ha demostrado seguridad y mejoría del índice de masa corporal, la glucohemoglobina y parámetros inmunológicos<sup>(18,19)</sup>. Indicado principalmente para la insuficiencia suprarrenal primaria, no aportaría beneficio en la HSC, dado que no suprime la ACTH de madrugada ni la consiguiente elevación de andrógenos. En un estudio de Quinkler et al<sup>(19)</sup> en el que se incluyeron seis casos de HSC junto con otras etiologías de insuficiencia suprarrenal, resultó seguro, pero no se observaron efectos diferenciales por el bajo número de casos. En niños con insuficiencia suprarrenal primaria se publicó un pequeño estudio observacional, donde Plenadren en dos dosis diarias proporcionó un perfil de cortisol más suave y sostenido<sup>(20)</sup>, pero faltan más resultados a largo plazo, y no se ha probado en niños con HSC.

#### Chronocort®

Son comprimidos producidos mediante tecnología basada en multiparticulados. Se trata de un núcleo inerte microcristalino cubierto de una capa de fármaco y luego recubierta de capas poliméricas que modifican la liberación del fármaco. El recubrimiento entérico presenta un umbral de pH de 6,8, por lo que permite poca disolución intestinal. El régimen de dos veces al día (10 mg a las 7:00 horas y 20 mg a las 23:00 horas) asemeja el ritmo fisiológico del cortisol.

En un estudio en fase 2 se comparó Chronocort® frente a tres dosis de hidrocortisona en 16 pacientes con HSC y hubo una reducción de los niveles de 17OHP y androstenediona, a pesar de reducir las dosis absolutas de glucocorticoides respecto al basal<sup>(21)</sup>. En esta cohorte Jones et al<sup>(22)</sup> investigaron los efectos sobre las vías andrógenas clásica y alternativa. La hidrocortisona de liberación modificada consiguió prácticamente normalizar los metabolitos de la vía alternativa frente a la pauta estándar.

En el ensayo aleatorizado de fase 3 con Chronocort® participaron 122 pacientes adultos con HSC<sup>(23)</sup>, y se comparó el régimen habitual de corticoides frente a hidrocortisona modificada en dosis equivalentes divi-

didadas en un tercio por la mañana y dos tercios por la noche. Se realizaron ajustes de dosis mediante titulación ciega, con el objetivo de controlar la 17OHP entre 4 y 12 ng/mL y la androstenediona en el rango de referencia. El objetivo primario fue un cambio en la puntuación de desviación estándar de la 17OHP de 24 horas (a los seis meses), además de eficacia, seguridad y tolerabilidad para el estudio de extensión (18 meses). Los pacientes estaban bastante equilibrados entre los grupos, pero se ha observado que el grupo de tratamiento estándar partía de un mejor control de la 17OHP inicial y que más pacientes tomaban hidrocortisona que prednisona. Los pacientes ingresaron a las 4, 12 y 24 semanas para realizar un perfil de 17OHP de 24 horas (medida cada 2 horas). El criterio de valoración principal era dicho perfil a los seis meses, pero, tal y como estaba preestablecido, no se cumplió. No obstante, sí hubo un efecto beneficioso del control de 17OHP matutino entre las 7:00 y las 15:00 horas, así como un área bajo la curva más pequeña. El objetivo de control de la 17OHP < 12 ng/dL se logró en un 90,6% con liberación modificada frente al 71,2% con hidrocortisona estándar. Con la liberación modificada se observó una mayor reducción en la puntuación de desviación estándar de la 17OHP a las 4 y 12 semanas en comparación con la estándar, y el rango de variabilidad de la 17OHP también disminuyó. En la fase de extensión, el porcentaje de buen control de la 17OHP (<12 ng/dL a las 9:00 horas) fue del 80% frente al 52%, y para la androstenediona, del 96% frente al 45%. En equivalentes de hidrocortisona, se requirió más aumento de dosis en el grupo estándar y más descensos en el grupo de hidrocortisona de liberación modificada. Los que tomaban prednisona o prednisolona al inicio acabaron tomando 32,8 mg equivalentes de hidrocortisona, mientras que los que cambiaron a liberación modificada finalizaron con 27,5 mg. En la extensión, la dosis media de liberación modificada fue de 20 mg. Desafortunadamente, no se pudieron determinar cambios en las variables clínicas como peso o densidad mineral ósea.

Tampoco se pudieron detectar cambios estadísticamente significativos en los test de calidad de vida, aunque mejoraron las respuestas en la mayoría de los dominios. Sin embargo, se notificó un claro beneficio clínico a nivel del eje gonadal/fertilidad, incluyendo ocho restablecimientos de ciclos menstruales y siete embarazos (tres pacientes y cuatro parejas). Es importante señalar que no hubo problemas de seguridad ni más crisis suprarrenal.

Están pendientes de comunicar los resultados del estudio fase 3 NCT05063994 (Diurnal), en el que se compara Chronocort® frente a hidrocortisona estándar en 150 pacientes mayores de 15 años con HSC (CONnECT), estimado para julio de 2024. Faltan estudios sobre Chronocort® en pacientes pediátricos, pero podría ser útil especialmente si hay niveles problemáticos de andrógenos, siempre con la menor do-

sis posible para evitar un eventual impacto negativo en el crecimiento y la densidad mineral ósea.

En el momento de redacción del texto, Chronocort® (denominado Efmody® en la comercialización) está disponible en algunos países europeos y en negociación por parte del ministerio español.

### Abordaje del eje hipotalámico-hipófiso-suprarrenal

Otro enfoque para reducir los andrógenos en la HSC es reducir el estímulo de la ACTH<sup>(24)</sup>. El objetivo de esta estrategia es evitar la estimulación excesiva de la corteza suprarrenal y así el exceso de andrógenos. El concepto de 'block and replace' tiene como objetivo suprimir el eje hipotalámico-hipófiso-suprarrenal y poder reducir la dosis de glucocorticoides a niveles sustitutivos<sup>(25)</sup>.

### Inhibidores del receptor factor liberador de corticotropina de tipo 1

El factor liberador de corticotropina (CRF), también conocido como hormona liberadora de corticotropina, es el principal regulador de la síntesis y secreción de ACTH, donde se une a los receptores de CRF de tipo 1 (CRF1) hipofisarios. La antagonización del receptor de CRF tiene el potencial de reducir la producción de ACTH. Se está evaluando la seguridad y eficacia de algunos antagonistas del receptor de CRF1 en pacientes con HSC con déficit de 21OH.

#### Tildacerfont®

El antagonista de CRF1 Tildacerfont® (Spruce Bioscience, EE. UU.) ha sido evaluado en cuanto a parámetros farmacocinéticos, seguridad y eficacia en adultos con déficit de 21OH en dos estudios de fase 2<sup>(26)</sup>. Tildacerfont® añadido a la pauta de glucocorticoides fue bien tolerado, seguro y mejoró los niveles de ACTH, androstenediona y 17OHP en los participantes con mal control de la enfermedad al inicio del estudio. También aumentó el nivel de testosterona y disminuyó la relación A4/testosterona en los varones<sup>(27)</sup>. En el momento actual se están llevando a cabo estudios de Tildacerfont® contra placebo para comprobar la mejoría de los parámetros hormonales y/o la reducción de dosis suprafisiológicas de glucocorticoides (CAHME-LIA 203, 204) (NCT04457336; NCT04544410).

#### Crinecerfont®

Crinecerfont® (NBI-74788; Neurocrine Biosciences, Inc, EE. UU.) es otro antagonista del receptor de CRF1 que se está evaluando en HSC con déficit de 21OH tanto en niños y adolescentes (fase 2, NCT04045145; fase 3, NCT04806451) como adultos (fase 3, NCT0449091, NCT04490915). En el ensayo clínico de fase 2 Crinecerfont® fue bien tolerado y condujo a una disminución de la ACTH matutina depen-

diente de la dosis (cambio medio del 54-66%) y a las consiguientes reducciones de los niveles de 17OHP (53-64%) y androstenediona (21-64%) en relación con los valores basales<sup>(28)</sup>. Crinecerfont® también redujo los niveles de testosterona en las mujeres y el cociente androstenediona/testosterona en los hombres. Debido al pequeño tamaño de la muestra, no se pudieron observar efectos estadísticamente significativos. En la actualidad, el ensayo clínico de fase 3 está evaluando en qué medida podría reducirse la dosis diaria de glucocorticoides mediante la administración adicional de Crinecerfont®, así como la tolerabilidad, eficacia y seguridad del uso crónico.

### Antagonistas de la hormona adrenocorticotropa

Dos estudios preclínicos probaron la eficacia de un anticuerpo neutralizador de la ACTH (ALD1613 o ALD1611) en líneas celulares, roedores y monos<sup>(29,30)</sup>. El anticuerpo ALD1613 redujo la señalización de MC2R inducida por la ACTH, y se informó de que ambos anticuerpos disminuyeron los niveles circulantes de glucocorticoides. En el momento de escribir este texto no hay constancia de estudios adicionales en humanos.

### Bloqueo del receptor de la hormona adrenocorticotropa (MC2R)

El bloqueo de MC2R puede reducir de forma dependiente de la dosis los niveles de cortisol. Este hecho fue demostrado en cultivos de células adrenocorticales caninas inducidas por ACTH. Se han comunicado los resultados de un estudio de fase 1 doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de un antagonista oral de la ACTH, CRN04894 (Crinetics Pharmaceuticals), en 39 individuos sanos. Los resultados preliminares informaron de que CRN04894 fue bien tolerado y hubo una reducción clínicamente relevante del cortisol<sup>(31)</sup> (<https://crinetics.com/crn04894-demonstrates-pharmacologic-proof-of-concept/>). Actualmente consta en marcha un ensayo clínico para la evaluación de la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de CRN04894 en sujetos con HSC.

### Abordajes contra la producción de esteroides

#### Nevanimiba

ATR-101 (Millendo Therapeutics, Ann Arbor, MI, EE. UU.) es un inhibidor potente y selectivo de la colesterol O-aciltransferasa 1 (ACAT1), que actúa bloqueando la esteroidogénesis suprarrenal. Los estudios iniciales reportaron alguna mejoría de 17OHP, pero se notificaron efectos adversos gastrointestinales<sup>(32)</sup>. La compañía puso fin al programa de desarrollo en 2020.

#### Acetato de abiraterona

Otro fármaco desarrollado para reducir la carga de andrógenos es el acetato de abiraterona (Janssen



Research & Development, Raritan, NJ, EE. UU.), un inhibidor de la CYP17A1 (17 $\alpha$ -hidroxilasa/17,20-liasa), enzima clave en la síntesis de testosterona. Este fármaco se utiliza en la actualidad principalmente en el tratamiento del cáncer de próstata. En el contexto de HSC, se ha probado como complemento al tratamiento corticoideo para disminuir el exceso de andrógenos en mujeres con HSC. En un estudio de fase 1, seis mujeres con déficit de 21OH tratadas con dosis fisiológicas de hidrocortisona (20 mg/día) recibieron 100 o 250 mg de acetato de abiraterona una vez al día durante seis días<sup>(33)</sup>. Con abiraterona 250 mg/día, que es aproximadamente el 5-15% de la dosis utilizada en cáncer de próstata, los niveles medios de androstenediona se normalizaron. No se produjeron acontecimientos adversos graves y el tratamiento fue, en general, bien tolerado. Junto con la androstenediona y la testosterona, también los andrógenos 11-oxigenados disminuyeron notablemente con respecto al valor basal<sup>(34)</sup>. Aunque el tratamiento con abiraterona puede permitir que dosis fisiológicas de glucocorticoides normalicen la producción de andrógenos, la atenuación del bucle de retroalimentación negativa puede asociarse a niveles elevados de ACTH, predisponiendo potencialmente a los pacientes varones al desarrollo de restos suprarrenales testiculares. Se espera que finalice un estudio de fase 1 sobre la abiraterona en niños prepúberes con déficit de 21OH (NCT02574910), y está previsto un ensayo aleatorizado controlado con placebo de fase 2 a más largo plazo (2 años) (NCT03548246). Dado que es una enzima importante en la producción de hormonas gonadales (17 hidroxilasa ovárica), puede ser necesario complementar la terapia con estrógenos.

### Suprarrenalectomía bilateral

Para eliminar definitivamente los andrógenos suprarrenales, la suprarrenalectomía bilateral es una opción eficaz, pero no exenta de riesgos, por lo que no está recomendada en las guías de práctica clínica<sup>(1,35)</sup>. Es valorable en pacientes con mal control hormonal que precisen altas dosis de glucocorticoides, así como en mujeres que no consiguen fertilidad por exceso androgénico<sup>(36)</sup>. Sin embargo, plantea problemas importantes<sup>(37)</sup>, como un mayor riesgo de crisis suprarrenal, especialmente en pacientes con un mal cumplimiento terapéutico. Por otro lado, la falta completa de cortisol conduce a un aumento de los niveles de ACTH y, por consiguiente, a un mayor riesgo de desarrollar eventualmente enfermedad de Nelson y de crecimiento de los restos suprarrenales testiculares u ováricos<sup>(38)</sup>.

### Bloqueo de la función androgénica

Los andrógenos suprarrenales en exceso se aromatizan a estrógenos en la periferia ocasionando maduración esquelética avanzada en la infancia, que conduce a una menor talla final. Los inhibidores de la aromatasa más habituales son la testolactona, el

anastrozol, el letrozol y el exemestano. La administración de un inhibidor de la aromatasa puede ser beneficiosa para reducir el avance de la edad ósea en niños y niñas con HSC<sup>(39)</sup>. La administración conjunta de un fármaco antiandrógeno (flutamida) y un inhibidor de la aromatasa, añadido a la pauta habitual de gluco- y mineralocorticoides, pretende normalizar el crecimiento lineal en la infancia. Este tratamiento combinado de cuatro fármacos ha resultado eficaz para controlar la velocidad de crecimiento y la maduración ósea en la HSC<sup>(40,41)</sup>. Sin embargo, aún faltan datos sobre la estatura final y el seguimiento a largo plazo.

Por otro lado, la flutamida es un antiandrógeno no esteroideo que inhibe la traslocación del receptor de andrógenos hacia el núcleo. También se ha descrito que disminuye el aclaramiento de cortisol y puede reducir las dosis de glucocorticoides en la HSC<sup>(42)</sup>. Lamentablemente, la seguridad de la flutamida a efectos de hepatotoxicidad es objeto de debate, y no se recomienda su uso fuera de ensayo clínico.

En el momento actual se está llevando a cabo un estudio de fase 2 a largo plazo para dar respuesta a estas preguntas (NCT00001521).

### Terapia génica

El objetivo de la terapia génica es restaurar el gen *CYP21A2* funcional y la consiguiente producción de 21OH. Se ha estudiado la inyección de un vector adenovírico que codifica *CYP21A2* con resultados positivos en ratones, aumentando la corticosterona y disminuyendo la 17OHP. No obstante, la efectividad del tratamiento se vio afectada por la renovación continua de la corteza suprarrenal, y el efecto desapareció a los 2 meses<sup>(43)</sup>. Consta en marcha un estudio en fase 1-2 en pacientes adultos afectados con HSC (Adrenas, NCT04783181).

### Terapia celular

Más recientemente se han desarrollado mecanismos de diferenciación y reprogramación celular hacia células esteroideógenas, así como dispositivos inmunoaislantes para transferirlas al receptor. Los trasplantes corticosuprarrenales siguieron respondiendo a la ACTH y produjeron cortisol suficiente<sup>(44,45)</sup>. Sin embargo, la viabilidad a largo plazo, y la capacidad restaurar los niveles de gluco- y mineralocorticoides a niveles fisiológicos deben estudiarse más exhaustivamente<sup>(46)</sup>.

### Conclusiones

Es bien sabido que el tratamiento actual de la HSC con déficit de 21OH no es óptimo y potencia el desarrollo de complicaciones graves a largo plazo tanto por sobre- como por infradosificación corticoidea en pautas no fisiológicas. Hasta que sea factible la terapia génica o el trasplante de células corticosuprarrenales para

restablecer la producción de esteroides suprarrenales regulada por el eje hipotalámico-hipófiso-suprarrenal, sigue siendo indispensable el tratamiento sustitutivo diario con glucocorticoides. La hidrocortisona de liberación modificada (Chronocort® o Efmody®), disponible en algunos países, ofrece un mejor control androgénico con dosis sustitutivas. Quedamos pendientes de la publicación de ensayos clínicos adicionales y/o experiencia clínica en vida real. En un futuro próximo se espera la publicación de los ensayos clínicos 2b/3 con antagonistas del receptor de CRF1 que permitan una mayor reducción de la dosis de glucocorticoides. Los tratamientos adicionales con inhibidores de la aromataza y/o antiandrógenos siguen en estudio, principalmente dirigidos a la población pediátrica.

### Bibliografía

1. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018 01; 103: 4043-88.
2. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, et al. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4429-38.
3. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5110-21.
4. Torky A, Sinaii N, Jha S, Desai J, El-Maouche D, Mallappa A, et al. Cardiovascular disease risk factors and metabolic morbidity in a longitudinal study of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e5247-57.
5. Sarafoglou K, Merke DP, Reisch N, Claahsen-van der Grinten H, Falhammar H, Auchus RJ. Interpretation of steroid biomarkers in 21-hydroxylase deficiency and their use in disease management. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108: 2154-75.
6. Prete A, Auchus RJ, Ross RJ. Clinical advances in the pharmacotherapy of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2021; 186: R1-14.
7. Auchus RJ, Arlt W. Approach to the patient: the adult with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2645-55.
8. Schröder MAM, Claahsen-van der Grinten HL. Novel treatments for congenital adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord* 2022; 23: 631-45.
9. Nordenström A, Falhammar H, Lajic S. Current and novel treatment strategies in children with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr* 2023; 96: 560-72.
10. Bryan SM, Honour JW, Hindmarsh PC. Management of altered hydrocortisone pharmacokinetics in a boy with congenital adrenal hyperplasia using a continuous subcutaneous hydrocortisone infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3477-80.
11. Sonnet E, Roudaut N, Kerlan V. Results of the prolonged use of subcutaneous continuous infusion of hydrocortisone in a man with congenital adrenal hyperplasia. *ISRN Endocrinol* 2011; 2011: 219494.
12. Hindmarsh PC. Management of the child with congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 193-208.
13. Hindmarsh PC. The child with difficult to control congenital adrenal hyperplasia: is there a place for continuous subcutaneous hydrocortisone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81: 15-8.
14. Debono M, Mallappa A, Gounden V, Nella AA, Harrison RF, Crutchfield CA, et al. Hormonal circadian rhythms in patients with congenital adrenal hyperplasia: identifying optimal monitoring times and novel disease biomarkers. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 727-37.
15. Whittle E, Falhammar H. Glucocorticoid regimens in the treatment of congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Endocr Soc* 2019; 3: 1227-45.
16. Neumann U, Braune K, Whitaker MJ, Wiegand S, Krude H, Porter J, et al. A prospective study of children aged 0-8 years with CAH and adrenal insufficiency treated with hydrocortisone granules. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e1433-40.
17. Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, Lennernas H, Hedner T, Skrtic S. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 119-30.
18. Isidori AM, Venneri MA, Graziadio C, Simeoli C, Fiore D, Hasenmajer V, et al. Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 173-85.
19. Quinkler M, Miodini Nilsen R, Zopf K, Ventz M, Øksnes M. Modified-release hydrocortisone decreases BMI and HbA1c in patients with primary and secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: 619-26.

20. Park J, Das U, Didi M, Ramakrishnan R, Peak M, Newland P, et al. The challenges of cortisol replacement therapy in childhood: observations from a case series of children treated with modified-release hydrocortisone. *Paediatr Drugs* 2018; 20: 567-73.
21. Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, Whitaker MJ, Daley LA, Digweed D, et al. A Phase 2 study of chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1137-45.
22. Jones CM, Mallappa A, Reisch N, Nikolaou N, Krone N, Hughes BA, et al. Modified-release and conventional glucocorticoids and diurnal androgen excretion in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 01; 102: 1797-806.
23. Merke DP, Mallappa A, Arlt W, Brac De La Perriere A, Lindén Hirschberg A, Juul A, et al. Modified-release hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e2063-77.
24. Turcu AF, Spencer-Segal JL, Farber RH, Luo R, Grigoriadis DE, Ramm CA, et al. Single-dose study of a corticotropin-releasing factor receptor-1 antagonist in women with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 1174-80.
25. Reisch N. Block and replace-a new therapeutic concept in congenital adrenal hyperplasia? *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: e423-5.
26. Sarafoglou K, Barnes CN, Huang M, Imel EA, Madu IJ, Merke DP, et al. Tildacerfont in adults with classic congenital adrenal hyperplasia: results from two phase 2 studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e4666-79.
27. Khattab A, Charlton RW. Corticotropin releasing factor-1 receptor antagonism associated with favorable outcomes of male reproductive health biochemical parameters. *Front Endocrinol* 2023; 14: 1127558.
28. Auchus RJ, Sarafoglou K, Fechner PY, Vogiatzi MG, Imel EA, Davis SM, et al. Crinicerfont lowers elevated hormone markers in adults with 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: 801-12.
29. Gehrand AL, Phillips J, Malott K, Raff H. A Long-acting neutralizing monoclonal acth antibody blocks corticosterone and adrenal gene responses in neonatal rats. *Endocrinology* 2019; 160: 1719-30.
30. Feldhaus AL, Anderson K, Dutzar B, Ojala E, McNeill PD, Fan P, et al. ALD1613, a novel long-acting monoclonal antibody to control acth-driven pharmacology. *Endocrinology* 2017; 158: 1-8.
31. Crinetics Pharmaceuticals. Press release: crinetics pharmaceuticals' oral acth antagonist, crn04894, demonstrates pharmacologic proof-of-concept with strong dose-dependent cortisol suppression in phase 1 single ascending dose study. August 10, 2021; URL: <https://crinetics.com/crn04894-demonstrates-pharmacologic-proof-ofconcept/>.
32. El-Maouche D, Merke DP, Vogiatzi MG, Chang AY, Turcu AF, Joyal EG, et al. A phase 2, multicenter study of nevanimibe for the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 2771-8.
33. Auchus RJ, Buschur EO, Chang AY, Hammer GD, Ramm C, Madrigal D, et al. Abiraterone acetate to lower androgens in women with classic 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2763-70.
34. Wright C, O'Day P, Alyamani M, Sharifi N, Auchus RJ. Abiraterone acetate treatment lowers 11-oxygenated androgens. *Eur J Endocrinol* 2020; 182: 413-21.
35. MacKay D, Nordenström A, Falhammar H. Bilateral adrenalectomy in congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 1767-78.
36. Ogilvie CM, Rumsby G, Kurzwinski T, Conway GS. Outcome of bilateral adrenalectomy in congenital adrenal hyperplasia: one unit's experience. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 405-8.
37. Van Wyk JJ, Ritzen EM. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2993-8.
38. Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck MML, Bulten J, den Heyer M. Ectopic adrenal rests in congenital adrenal hyperplasia as a cause of androgen excess after adrenalectomy detected by pelvic venous sampling. *Horm Res Paediatr* 2013; 80: 293-8.
39. Halper A, Sanchez B, Hodges JS, Dengel DR, Petryk A, Sarafoglou K. Use of an aromatase inhibitor in children with congenital adrenal hyperplasia: impact of anastrozole on bone mineral density and visceral adipose tissue. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 91: 124-30.
40. Laue L, Merke DP, Jones JV, Barnes KM, Hill S, Cutler GB. A preliminary study of flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3535-9.
41. Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler GB. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and

bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1114-20.

42. Charmandari E, Calis KA, Keil MF, Mohassel MR, Remaley A, Merke DP. Flutamide decreases cortisol clearance in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3197-200.

43. Markmann S, De BP, Reid J, Jose CL, Rosenberg JB, Leopold PL, et al. Biology of the adrenal gland cortex obviates effective use of adeno-associated virus vectors to treat hereditary adrenal disorders. *Hum Gene Ther* 2018; 29: 403-12.

44. Ruiz-Babot G, Balyura M, Hadjidemetriou I, Ajodha SJ, Taylor DR, Ghataore L, et al. Modeling congenital adrenal hyperplasia and testing interventions for adrenal insufficiency using donor-specific reprogrammed cells. *Cell Rep* 2018; 22: 1236-49.

45. Ruiz-Babot G, Hadjidemetriou I, King PJ, Guasti L. New directions for the treatment of adrenal insufficiency. *Front Endocrinol* 2015; 6: 70.

46. Bornstein SR, Malyukov M, Heller C, Ziegler CG, Ruiz-Babot G, Schedl A, et al. New horizons: novel adrenal regenerative therapies. *J Clin Endocrinol Metab* 2020 ; 105: 3103-7.