

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet

publiziert bei:



AWMF-Register Nr.	027/006	Klasse:	S3
-------------------	---------	---------	----

Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische
Stoffwechselstörungen (APS) der Deutschen Gesellschaft für
Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Leitlinienreport

zur Leitlinie
„Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen“

Mai 2018

Inhaltsverzeichnis:

1. Geltungsbereich und Zweck	2
2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessengruppen.....	2
3. Methodologische Exaktheit.....	5
4. Externe Begutachtung und Verabschiedung	8
5. Redaktionelle Unabhängigkeit	8
6. Strategien zur Veröffentlichung und Verteilung der Leitlinie	10
7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	10
8. Struktur der Leitlinie und Redaktionelles	11
9. Absichtserklärung	11
10. Anhang: Bewertungen der einzelnen Empfehlungen gemäss GRADE GRID.....	12

1. Geltungsbereich und Zweck

Die Auswahl des Leitlinienthemas erfolgte ursprünglich, weil vor 2012 verschiedene Empfehlungen für die Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in den einzelnen europäischen Ländern und zum Teil zudem noch innerhalb eines Landes in verschiedenen Institutionen verwendet wurden. Gleichzeitig existierte kein Konsens über die Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Verdacht auf eine Harnstoffzyklusstörung und ebenso nicht für die Behandlung von bekannten Patienten mit Harnstoffzyklusstörung.

Entsprechend war und bleibt es Zielorientierung der Leitlinie, das diagnostische und therapeutische Vorgehen zu systematisieren und zu harmonisieren; um dies zu erreichen, wurden für die erste Version der Leitlinie bereits existierende Protokolle ebenso wie die gesamte verfügbare Literatur von Experten ausgewertet und bewertet. Für die hier vorgelegte Revision wurde im Sinne einer Ergänzung der Literatur der vergangenen fünf Jahre in gleicher Weise verfahren.

Primäre Zielgruppen der Leitlinie sind Stoffwechselspezialisten/innen, Kinderärzte/innen, Diätberater/innen, Neonatologen/innen, Intensivmediziner/innen, Erwachsenenmediziner/innen mit Interesse an Stoffwechselmedizin, und Psychologen/innen sowie zur Information für Pharmakologen/innen, die mit der Betreuung von Harnstoffzykluspatienten betraut sind.

Patientenzielgruppe sind ambulante und stationäre pädiatrische und erwachsene Patienten bei denen aufgrund einer akuten oder chronischen Hyperammonämie differentialdiagnostisch an das Vorliegen einer Harnstoffzyklusstörung gedacht wird, und ambulante und stationäre pädiatrische und erwachsene Patienten mit bekannter Harnstoffzyklusstörung.

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessengruppen

Die Leitliniengruppe hat sich in Fortsetzung der ersten Version der Leitlinie aus europäischen Experten aus den Bereichen pädiatrische Stoffwechselmedizin, medizinische Biochemie, Psychologie, spezialisierte metabolische Diätetik, und Stoffwechselmedizin für Erwachsene zusammengesetzt. Damit ist eine Repräsentativität der im Wesentlichen beteiligten Berufsgruppen gewährleistet.

Die Mitglieder der Leitliniengruppe wurden in folgende vier Arbeitsgruppen unterteilt:

1. Klinische Diagnostik, Differentialdiagnostik, biochemische, enzymatische und genetische Analytik, Neugeborenen-Screening, und Pränataldiagnostik
2. Management der akuten Hyperammonämie
3. Langzeitbehandlung, Monitoring, und Lebertransplantation
4. Neue Therapien

Jede der Arbeitsgruppen bestand aus mindestens drei Mitgliedern.

Mitglieder der Leitliniengruppe

Prof. Dr. Johannes Häberle Abteilung für Stoffwechselkrankheiten, Kinderspital Zürich
(Vorsitzender) Johannes.Haeberle@kispi.uzh.ch

Fachlicher Hintergrund: Stoffwechselspezialist, Pädiater, Neonatologe, Intensivmediziner
Dr. Alberto Burlina Division of Inborn Metabolic Disease, Department of Pediatrics, University Hospital Padua, burlina@pediatria.unipd.it

- Fachlicher Hintergrund: Stoffwechselspezialist, Pädiater
Dr. Anupam Chakrapani Birmingham Children's Hospital NHS Foundation Trust, ANUPAM.CHAKRAPANI@bch.nhs.uk
- Fachlicher Hintergrund: Stoffwechselspezialist, Pädiater
Prof. Dr. Carlo Dionisi-Vici Division of Metabolism, Bambino Gesù Children's Hospital Rome, carlo.dionisivici@opbg.net
- Fachlicher Hintergrund: Stoffwechselspezialist, Pädiater
Marjorie Dixon Dietetic Department, Great Ormond Street Hospital for Children, NHS Trust London, DixonM@gosh.nhs.uk
- Fachlicher Hintergrund: Diätberaterin
Prof. Dr. Martina Huemer Kinderabteilung, LKH Bregenz, martina.huemer@lkhb.at
- Fachlicher Hintergrund: Stoffwechselspezialistin, Pädiaterin, Psychologin
Prof. Dr. Daniela Karall University Children's Hospital, Medical University Innsbruck, Daniela.Karall@i-med.ac.at
- Fachlicher Hintergrund: Stoffwechselspezialistin, Pädiaterin
Dr. Martin Lindner Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt, Martin.Lindner@kgu.de
- Fachlicher Hintergrund: Stoffwechselspezialist, Pädiater
Prof. Dr. Hanna Mandel Western Galilli Hospital, Naharia, Israel, Genetics, Metabolic Unit, h_mandel@rambam.health.gov.il
- Fachlicher Hintergrund: Stoffwechselspezialistin, Pädiaterin
Dr. Diego Martinelli Division of Metabolism, Bambino Gesù Children's Hospital Rome, diego.martinelli@opbg.net
- Fachlicher Hintergrund: Stoffwechselspezialist, Pädiater
Dr. Guillem Pintos-Morell Malalties Minoritàries al Campus Vall d'Hebron Barcelona, gpintos.germanstrias@gencat.cat
- Fachlicher Hintergrund: Stoffwechselspezialist, Pädiater, Nephrologe
Prof. Dr. Vicente Rubio Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC) and Centro de Investigación Biomédica en Red para Enfermedades Raras (CIBERER) Valencia, rubio@ibv.csic.es
- Fachlicher Hintergrund: Stoffwechselspezialist, Biochemiker
Prof. Dr. René Santer (Moderator) Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Hamburg, r.santer@uke.uni-hamburg.de
- Dr. Aude Servais** Service de Néphrologie et maladies métaboliques adulte, Hôpital Necker Paris, aude.servais@nck.aphp.fr
- Fachlicher Hintergrund: Stoffwechselspezialistin, Erwachsenenmedizinerin
Dr. Anastasia Skouma University of Athens Medical School, Athens, Division of Child Neurology and Metabolic Diseases, anskoum@med.uoa.gr
- Fachlicher Hintergrund: Stoffwechselspezialistin, Pädiater, Neurologin
Dr. Galit Tal Department of Pediatrics B at Ruth Children's Hospital, Rambam Health Care Campus, Rambam, Israel, g_tal@rambam.health.gov.il
- Fachlicher Hintergrund: Stoffwechselspezialistin, Pädiaterin

Dr. Vassili Valayannopoulos, Reference Center for Inherited Metabolic Disorders (MaMEA),
(bis 2016)

Hopital Necker-Enfants Malades Paris,
vassili.valaya@nck.aphp.fr

Fachlicher Hintergrund: Stoffwechselspezialist, Pädiater

Des Weiteren waren in die Erarbeitung der ersten Version der Leitlinie Experten aus den folgenden Bereichen eingebunden: Intensivmedizin, Humangenetik, Pädiatrische Neurologie, Nephrologie, Leber-Transplantation, Epidemiologie, Ethik sowie ein Vertreter einer Patientengruppe (CLIMB, Children with Inherited Metabolic Diseases, Website: <http://www.climb.org.uk/>). Für die nun vorgelegte Revision der Leitlinie konnte leider nicht mehr auf die Unterstützung der Patientengruppe CLIMB zurückgegriffen werden, weil deren Vertreter, Herr Steven Hannigan, nicht mehr zur Verfügung stand. Allerdings wurde die revidierte Leitlinie durch Prof. Eberhard Mönch, Mitglied der Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin (ASIM) und Vorsitzender des Vereins für angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (VfASS, <http://vfass.de/stoffwechselstorungen/>), welcher unter anderem eine Interessenvertretung für Eltern und Betroffene mit Harnstoffzyklusstörungen darstellt, begutachtet und kommentiert.

External Consultants (für die erste Version der Leitlinie)

Dr. Laurent Dupic	Intensivmedizin, Paris
Prof. Dr. Andreas Gal	Humangenetik, Hamburg
Dr. Andrea Garcia-Cazorla	Pädiatrische Neurologie, Barcelona
Dr. Stefano Picca	Nephrologie, Rom
Prof. Dr. Jean de Ville de Goyet	Leber-Transplantation, Rom
Dr. Alessandro Tozzi	Epidemiologie, Rom
Prof. Dr. Christian Rehmann-Sutter	Ethik, Basel
Steven Hannigan	Vertreter der Patientengruppen, London

Zeitlicher Ablauf der Revision der Leitlinie

Die Revision der Leitlinie wurde von jährlichen Treffen der gesamten Leitliniengruppe begleitet; zudem erfolgten Telefonkonferenzen und Treffen in kleinerem Kreis zu einzelnen Aspekten der Leitlinie.

Aufgeführt sind hier die einzelnen Treffen sowie deren wesentliche Inhalte:

- 2014 1. Leitlinientreffen, Bildung von Arbeitsgruppen, Planung der Literatursuche, Projektplan
- 2015 2. Leitlinientreffen, Vorstellung und Schulung der neu gewählten Methodik (GRADE) der Leitlinienentwicklung, Festlegung der „critical outcomes“
- 2016 3. Leitlinientreffen, Diskussion der Literaturrecherche, Erarbeitung einer ersten Revision
- 2017 4. Leitlinientreffen, Diskussion von offenen Punkten im Master-file der Revision, Formulierung der Empfehlungen sowie standardisierte Bewertung mithilfe des GRADE GRID (siehe unten)

3. Methodologische Exaktheit

Auswahlkriterien von Literatur

Die Mitglieder der Leitliniengruppe führten eine systematische Literaturrecherche zu sämtlichen Störungen des Harnstoffzyklus seit Beginn des Jahres 2011 durch. Datengrundlage waren die folgenden Quellen: Medline, Web of Science, Embase, Cochrane Library, MedLink und Orphanet. Die verwendeten Suchbegriffe waren die Namen der behandelten Krankheiten („N-acetylglutamate synthase deficiency“, „carbamoylphosphate synthetase deficiency“, „ornithine transcarbamylase deficiency“, „argininosuccinate synthetase deficiency“, „argininosuccinate lyase deficiency“, „arginase 1 deficiency“, „HHH syndrome“ und „hyperammonemia hyperornithinemia homocitrullinuria syndrome“), die gleichlautenden Gennamen (z.B. „N-acetylglutamate synthase“, etc.), die Abkürzungen der einzelnen betroffenen Enzyme („NAGS“, „CPS1“, „OTC“, „ASS“, „ASL“, „ARG1“) und Transporter („ORNT1“), die üblichen Synonyme der einzelnen Krankheiten („citrullinemia“, „argininosuccinic aciduria“, „hyperargininemia“) sowie die Begriffe „hyperammonemia“, „neonatal hyperammonemia“, „acute hyperammonemia“, „chronic hyperammonemia“, „transient hyperammonemia“. Insgesamt wurden neu 151 Arbeiten ausgewertet. Dabei wurden lediglich Fallberichte ausgeschlossen, deren Inhalt keinerlei neuen Aspekt für das Management von Harnstoffzyklusstörungen bedeutet; sämtliche weitere Arbeiten wurden mit berücksichtigt.

Methodologie

Während die erste Version der Leitlinie unter Verwendung der SIGN-Methodologie erstellt wurde, folgt die hier vorgelegte Revision der GRADE-Methodologie (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). Hauptgrund für den Wechsel der Methodologie war die Seltenheit der Harnstoffzyklusstörungen und das daraus resultierende Fehlen von grossen Fallstudien, welche Voraussetzung für eine Bewertung mit höherer Evidenz gewesen wären. Die GRADE-Methodologie ist hingegen für die Seltenheit der Zielkrankheiten dieser Leitlinie besser geeignet.

Formulierung von relevanten Outcomes und deren Bewertung

Ausgangspunkt der Revision der Leitlinie war die Formulierung von relevanten Outcomes („Questions related to critical outcomes“, siehe Tabelle) und deren Bewertung durch die gesamte Leitliniengruppe:

Questions related to critical outcomes

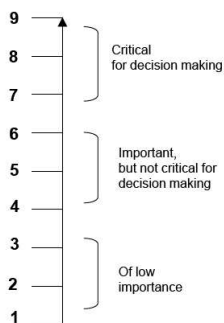
Critical outcomes	Relative importance of outcomes (median)
Survival - Early onset	
How could survival be improved?	9
How can patients be identified reliably and early?	9
Which measures are prognostic (short and long-term)?	8
What interventions are appropriate in which situations?	8
Survival - Late onset	
How could survival be improved?	8

How can patients be identified reliably and early?	8
Which measures are prognostic (short and long-term)?	7
What interventions are appropriate in which situations?	8
Metabolic stability	
What are prognostic markers?	7
How can we improve metabolic stability?	7.5
What needs to be done during acute infections, pregnancy, surgery, anesthesia?	8
Cognitive outcome	
How can we preserve cognitive function?	8
Neurological situation of patients	
How can we prevent neurological disease?	8
Liver disease	
How can we prevent significant liver disease?	6
Psychiatric outcome	
How can we prevent psychiatric symptoms?	6
Quality of life	
How can we preserve quality of life?	8
How can we reduce the burden of disease?	7
What is the burden of dietary and drug treatment?	7
Auxology	
How can we achieve normal growth and weight?	6

Diese „Schlüssel-Outcomes“ wurden auf dem 2. Leitlinientreffen erstellt, diskutiert und festgelegt, und dienten anschliessend als Grundlage für die Bewertung der Empfehlungen entlang folgender Skalierung:



Relative importance of outcomes



Alle Mitglieder der Leitliniengruppe erstellten eine Bewertung, welche nach Mittelung Grundlage für die Planung der Empfehlungen bildete (siehe obige Tabelle).

Erstellung der Revision des Leitlinientextes

Die Formulierungen der Revision wurden durch die einzelnen Arbeitsgruppen erstellt und durch den Vorsitzenden in das Master-Dokument („master-file“) übertragen. Fortschreitende Versionen der Revision wurden zum einen per email innerhalb der Gruppe zirkuliert und kommentiert oder korrigiert. Zudem wurden relevante Änderungen auf den Leitlinientreffen im Rahmen eines nominalen Gruppenprozesses mithilfe eines Moderators (Prof. Dr. René Santer, Hamburg) diskutiert und konsentiert. Dabei wurden Abstimmungen per Handzeichen durchgeführt, um bei intensiv diskutierten Aspekten abweichende Voten mit zu berücksichtigen. Es war jedoch aufgrund einer ausreichenden Übereinstimmung nicht notwendig, abweichende Voten gesondert im Text der Leitlinie darzustellen.

Sofern inhaltlich sinnvoll, wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken bei der Formulierung der Revision berücksichtigt. Aufgrund der Seltenheit der Harnstoffzyklusstörungen war es jedoch weiterhin nicht möglich, Angaben zu gesundheitlichem Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken mit Masszahlen zu verknüpfen.

Eine wesentliche Ausnahme während der Erstellung der Revision waren Abschnitte, welche erwachsene Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen betreffen. Hier hat die Leitliniengruppe beschlossen, gezielt die Expertise der *British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG)* zu nutzen. In England werden erwachsene Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen zu einem grossen Anteil an einem Zentrum in London (Charles Dent Unit) betreut. Die dort tätigen Kollegen wurden um Durchsicht der relevanten Passagen der Leitlinie gebeten. Deren Vorschläge für Anpassungen der Revision wurden übernommen und durch die Leitliniengruppe konsentiert.

Schritte des Konsensusverfahrens

Nach Festlegung der in der Revision der Leitlinie zu verwendenden neuen Methodologie wurden vor Durchführung der systematischen Literaturrecherche zunächst die Schlüssel-Outcomes durch einen interdisziplinären Konsensusprozess festgelegt. Nach Recherche und Bewertung der Literatur, vorausgehend durch die einzelnen Arbeitsgruppen und anschliessend im Plenum, erfolgte ein abschließendes Konsensusverfahren mittels einer durch Moderation begleiteten Konsensuskonferenz aller Mitglieder der Arbeitsgruppe. Die Moderation wurde durch Prof. Dr. R. Santer, welcher bereits bei der ersten Fassung der Leitlinie als Moderator tätig war, durchgeführt. Dabei war der Moderator unabhängig und nicht stimmberechtigt. Sämtliche Empfehlungen wurden zunächst durch die Vertreter der Arbeitsgruppen vorgestellt und im Plenum im Detail diskutiert bzw, sofern erforderlich, durch Nachfragen oder inhaltliche Klärungen präzisiert. Zu jeder der Empfehlungen wurden sprachliche oder inhaltliche Änderungsvorschläge vorgebracht und im Plenum diskutiert, bis nach Einschätzung der gesamten Leitliniengruppe eine konsensfähige Formulierung gefunden wurde. In Einzelfällen erfolgten Abstimmungen über Alternativvorschläge. Dieses Vorgehen wurde für jede einzelne Empfehlung wiederholt. Abschliessend wurden die fertiggestellten Empfehlungen durch die Mitglieder der Leitliniengruppe im GRADE GRID bewertet. Dabei hat sich der Leitlinienkoordinator bei den Empfehlungen #18, #19, #21, #32, #36 der Stimme enthalten, um einem möglichen Interessenkonflikt zu begegnen. Mit dem

gewählten Vorgehen ist die Konsensstärke für jede einzelne Empfehlung dokumentiert (siehe die detaillierten Bewertungen des GRADE-GRID im Anhang).

Erstellung der Empfehlungen der revidierten Leitlinie

Grundlage der Bewertung der Evidenz der Empfehlungen war die GRADE-Methodologie, welche vier Kategorien für die Qualität der Evidenz vorsieht (<http://www.gradeworkinggroup.org/>):

- +++++ (High)
- ++++- (Moderate)
- ++-- (Low)
- +--- (Very low)

Vorausgehend haben die Mitglieder der Leitliniengruppe sämtliche der vorgesehenen Empfehlungen auf dem 4. Leitlinientreffen diskutiert und per Handzeichen konsentiert. Erneut wurden keine abweichenden Voten abgegeben, so dass keine Ergänzungen bei der Formulierung der Empfehlungen notwendig sind. Die Empfehlungen der Leitlinie wurden anschliessend standardisiert mithilfe des hier abgebildeten GRADE GRID bewertet:

GRADE GRID zur Bewertung von Empfehlungen

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burdens or vice versa?	YES NO	
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	
Overall strength of recommendation	Weak Strong	

Die im GRADE GRID abgegeben Bewertungen der Mitglieder der Leitliniengruppe wurden vom Vorsitzenden der Leitliniengruppe ausgewertet und per Mehrheitsvotum als „Quality of evidence“ für die Empfehlungen ausgewiesen. Die detaillierten Bewertungen der einzelnen Empfehlungen finden sich im Anhang zu diesem Dokument.

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die revidierte Leitlinie wurde an den Vorstand der folgenden Fachgesellschaften zur Kommentierung und Begutachtung zugesendet. Von den einzelnen Vorständen wurde entschieden, ob sämtliche Mitglieder (geschehen zum Beispiel im Falle der APS) oder vom Vorstand ausge-

wählte Mitglieder die Leitlinie begutachten. Die Mitglieder der APS haben zudem in der Mitgliederversammlung während der Jahrestagung einzelne Aspekte der Leitlinie diskutiert. Sämtliche der genannten Fachgesellschaften konnten Vorschläge zur Verbesserung, etwa Klarstellungen, einbringen und haben die Leitlinie abschliessend positiv bewertet und dieser zugestimmt:

- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diätetik (APD)
- Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin (ASIM)
- Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
- Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)
- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS, Arbeitsgemeinschaft der DGKJ)

Auf die Beteiligung einer Fachgesellschaft aus dem Bereich der Psychologie wurde verzichtet, weil zu deren Expertise mit Bezug auf die vorgelegte Leitlinie vor allem Aspekte der Lebensqualität und Krankheitsbewältigung zu zählen sind, weniger jedoch die weit überwiegenden Inhalte der Leitlinie. Zum anderen war durch die Beteiligung von Frau Prof. Huemer eine gerade im Bereich Lebensqualität von Stoffwechselpatienten spezialisierte Kollegin und ausgewiesene Expertin in die Erarbeitung der Revision der Leitlinie sehr eng eingebunden.

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

Finanzierung der Leitlinie

Die Entwicklung der Leitlinie wurde finanziell zum Teil durch den „Leitlinien-Pool“ der Arbeitsgruppe für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) unterstützt. Der Sinn des Leitlinien-Pools liegt darin, dass eine vollständige Unabhängigkeit der jeweiligen Leitliniengruppe von der finanziellen Unterstützung einzelner Firmen gewährleistet ist. Der Leitlinien-Pool der APS erhielt in den vergangenen Jahren Zuwendungen von verschiedenen Firmen, welche in unterschiedlichen Bereichen der Stoffwechselmedizin tätig sind, darunter auch in Bereichen fernab von Harnstoffzyklusstörungen. Die Mitglieder der Leitliniengruppe (auch nicht deren Vorsitzender) kennen nicht die einzelnen Sponsoren des Leitlinien-Pools, welcher durch den Schatzmeister der APS betreut wird. Der Schatzmeister der APS wurde von der Leitliniengruppe nicht wegen der Zusammensetzung der Sponsoren des APS-Leitlinienpools angefragt. In diesem Sinn sind zum Ausschluss des Risikos von Einflussnahmen die an der Erstellung des Leitlinien-Pools beteiligten Sponsoren gegenüber der Mittelverwendung verblindet.

Zu keinem Zeitpunkt war ein Mitglied einer Firma bei den Treffen der Leitliniengruppe anwesend. Ebenso hat zu keinem Zeitpunkt ein/e Vertreter/in einer Firma in irgendeiner Weise Einfluss auf die Erstellung der Leitlinie zu nehmen versucht oder genommen.

Zudem wurde die Leitlinienarbeit (insbesondere während des 4. Leitlinientreffens) von nicht-gebundenen Drittmitteln des Vorsitzenden unterstützt.

Interessenkonflikte

Die Autoren der Leitlinie erklären verschiedene mögliche Interessenkonflikte, welche sich aus Beratertätigkeiten, Mitgliedschaften in Advisory Boards, Vortragshonoraren, oder Teilnahme an klinischen Studien ergeben. Um dem zu begegnen, wurden sämtliche mögliche Interessenkon-

flikte innerhalb der Leitliniengruppe offengelegt, indem alle Mitglieder der Leitliniengruppe eine schriftliche Erklärung über ihre Interessenkonflikte abgegeben haben (unter Verwendung des Formblatts des AWMF-Regelwerks, welches materielle und immaterielle Interessen umfasst und tabellarisch darstellt). Die Leitliniengruppe wurde zudem um 3 Mitglieder ergänzt, welche keine Interessenkonflikte angeben. Die möglichen Interessenkonflikte werden vom Leitlinienkoordinator als „low impact“ eingestuft, weil die Inhalte der Leitlinie überwiegend keine direkte Verbindung zu kommerziellen Anbietern von Medikamenten oder Diätprodukten haben. Dies wird zum Beispiel dadurch deutlich, dass von der Gesamtzahl der 38 Empfehlungen der Leitlinie lediglich #14 einen direkten Bezug zu Diätprodukten hat und lediglich #18, #19, #21, #32, #36 einen direkten Bezug zu Medikamenten. Der Leitlinienkoordinator hat sich bei den zuletzt genannten Empfehlungen #18, #19, #21, #32, #36 der Stimme enthalten.

Weiter wird in der gesamten Leitlinie auf die Nennung von Handelsnamen von Medikamenten oder Diätprodukten verzichtet, dies auch in Situationen, in welchen nur ein Medikament oder Diätprodukt auf dem Markt existiert.

Schliesslich hat die Leitliniengruppe gemeinsam entschieden, dass Dr. Vassili Valayannopoulos nach Eintritt in ein Unternehmen der pharmazeutischen Industrie (ohne bisherige Beziehung zu Harnstoffzyklusstörungen) seine Mitarbeit an der Revision der Leitlinie nicht fortsetzen kann.

6. Strategien zur Veröffentlichung und Verteilung der Leitlinie

Zur Veröffentlichung und Verteilung der Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen“ sind die folgenden Massnahmen durchgeführt oder geplant:

- Kostenfreier Zugang über das Internet, auf Webseiten von AWMF (www.awmf.org) und APS (www.aps-med.de).
- Publikation eines englischsprachigen Leitlinienpapers im *Journal of Inherited Metabolic Disease* (geplant als open access)
- Aussendung der fertig gestellten Leitlinie an sämtliche europäische nationale Stoffwechselfesellschaften
- Integration der Leitlinie in das europäische Register und Netzwerk für „Intoxication Type Metabolic Diseases“ (EIMD, www.e-imd.org).

Organisatorische und/oder finanzielle Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinie werden nicht erwartet.

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist bis März 2023 gültig. Es wird die bestehende Leitliniengruppe fortbestehen. Geplant sind weiterhin jährliche Treffen der Leitliniengruppe und damit eine inhaltliche Fortsetzung der Arbeit.

8. Struktur der Leitlinie und Redaktionelles

Die vorliegende Leitlinie ist aufgrund der Fülle des Materials ein sehr umfangreiches Werk. Zur Verbesserung der Praktikabilität wurde die Leitlinie in eine Kurzversion und eine Langversion unterteilt. Beide Versionen sind Bestandteil eines Dokumentes. Im Text sind zahlreiche Verlinkungen vorgesehen, die einen sofortigen Wechsel zwischen den beiden Versionen ermöglichen. Dieses Vorgehen wurde bereits für die erste Version der Leitlinie gewählt und fand großes Lob.

Die administrative Arbeit der Leitliniengruppe wurde unterstützt und koordiniert durch das Sekretariat der Abteilung für Stoffwechselstörungen (Frau U. Spörri) am Kinderspital Zürich. Hier erfolgte zudem die Erstellung des Dokumentes der Kurz- und Langversion der Leitlinie.

9. Absichtserklärung

Die Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen“ soll bei der Entscheidungsfindung während der Diagnostik und Therapie von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen helfen. Grundlage für sämtliche Empfehlungen war die jeweils beste verfügbare Evidenz. Dennoch existieren für manche Aussagen der Leitlinie lediglich Expertenmeinungen. Dies ist jeweils klar gekennzeichnet. Zudem ist es nicht möglich gewesen, sämtliche Methoden der Diagnostik oder Behandlung in den Evaluationsprozess der Leitlinienentwicklung zu integrieren. Entsprechend sollte die Leitlinie als Hilfe für eine optimierte Betreuung der Patienten und ihrer Familien verstanden werden, soll gleichzeitig jedoch nicht eine sorgfältige individualisierte Bewertung jedes einzelnen Patienten in jeder einzelnen Situation ersetzen.

Anhang: Bewertungen der einzelnen Empfehlungen gemäss GRADE GRID

UCD guideline revision 2018

GRADE GRID – summary of judgements of the panellists on recommendations

#1: We strongly recommend considering a UCD at any age in any acute/intermittent neurological deterioration or psychiatric illness, acute liver failure, suspected intoxication or in the differential diagnosis of neonatal sepsis. Catabolism or protein load may represent triggering factors.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	4 8
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	12

#2: We strongly recommend to determine ammonia in all conditions defined by recommendation #1 as an emergency analysis. Be aware of preanalytical pitfalls.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	9 3
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	12

3: If ammonia is elevated, we strongly recommend to immediately take blood samples for analysis of amino acids and acylcarnitines. Then start treatment and collect urine for analysis of organic acids and orotic acid.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	5 6 1
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	12

4: As the most common misdiagnosis of early onset UCD patients is neonatal sepsis, we strongly recommend to consider the possibility of a UCD in the differential diagnosis.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	4 8
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	12

5: We strongly recommend genetic testing. This will confirm the diagnosis, allow for genetic counselling and in some instances provide information on the disease course. We strongly recommend to preserve DNA, fibroblasts and/or frozen liver tissue in deceased patients with a suspicion of UCD.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	3 9
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	12

6: We strongly recommend molecular genetic analysis as the preferred prenatal testing method for all UCDs.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	8 4
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	12

7: As patients with UCDs may benefit from early diagnosis, reliable newborn screening is desirable. We recommend to consider newborn screening for ASSD and ASLD. At present, there is not enough data to base a recommendation on newborn screening programs for NAGSD, CPS1D, OTCD, ARG1D and HHH syndrome.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	2 6 4
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	9 3
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	9 3
Overall strength of recommendation	Weak Strong	4 8

8: We strongly recommend immediate start of measures to reverse endogenous protein catabolism and to promote ammonia detoxification (as detailed in Table 5).

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	4 8
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	12

9: Parallel to medical treatment, we strongly recommend to prepare dialysis in patients with severe neurological symptoms induced by hyperammonemia. Start dialysis as soon as possible, unless initial medical treatment has already led to sufficient improvement of ammonia levels and clinical situation.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	2 10
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	12

10: We recommend extracorporeal detoxification be considered as a first line treatment in acute hyperammonemic decompensations in adults.

[No voting as recommendation follows BMDG advice.](#)

11: We recommend hemodiafiltration as the method of choice for ammonia detoxification. We recommend considering peritoneal dialysis, which is less effective for ammonia removal, as a bridging technique when no hemodiafiltration is available and for transfer of patients to a metabolic center. We strongly recommend against performing exchange transfusion to treat hyperammonemia.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	7 4 1
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES	11

lowing the recommendation	NO	1
Overall strength of recommendation	Weak	1
	Strong	11

12: We strongly recommend for treatment of acute hyperammonemia establishing and maintaining anabolism by providing high-dose glucose ± insulin (plus lipids if a fatty acid oxidation disorder has been excluded). We recommend keeping the period of protein-free nutrition no longer than 24 hours.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High ++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	3 7 2
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak	1
	Strong	11

13: Deficiencies of caloric and/or essential amino acid and other nutrients can cause metabolic instability and morbidity. We strongly recommend involving a specialist metabolic dietitian to balance nutritional requirements with metabolic stability, following the FAO/WHO/UNU guidelines for protein and energy requirements.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High ++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	4 7 1
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak	1

	Strong	11
--	--------	----

14: We recommend supplementation of essential amino acids, especially of branched-chain amino acids, if natural protein tolerance is very low and/or if the patient receives phenylbutyrate.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	1 7 4
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	3 9

15: We recommend individualized dietary management, and parents' and patients' training to strengthen their competence for a life-long dietary treatment.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	3 5 4
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	10 2
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	11 1
Overall strength of recommendation	Weak Strong	5 7

16: We recommend early consideration of tube feeding to ensure nutritional adequacy, administration of medications and supplements, prevention of catabolism and/or maintenance of metabolic stability.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	11 1
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	4 8
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	10 2
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	11 1
Overall strength of recommendation	Weak Strong	7 5

17: We suggest providing written drug treatment sheets to parents, pharmacists and persons involved in patient care.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	11 1
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	2 5 5
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	11 1
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	11 1
Overall strength of recommendation	Weak Strong	8 4

18: Nitrogen scavengers are a mainstay of therapy in UCD patients. We recommend to adjust the dose for each patient.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	11
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	4 6 1
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	11
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	11
Overall strength of recommendation	Weak Strong	1 10

19: Continuation of treatment with nitrogen scavengers is generally necessary in pregnant UCD patients. Based on biochemical mechanisms, we suggest the use of sodium benzoate. There is insufficient evidence for commenting on fetal outcomes after nitrogen scavenger therapy in pregnancy.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	11
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	2 4 5
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	11
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	11
Overall strength of recommendation	Weak Strong	11

20: We strongly recommend L-arginine and/or L-citrulline supplementation in UCD patients (may not be required in mild phenotypes, and L-arginine is contraindicated in ARG1D). We recommend monitoring plasma arginine levels in all UCD patients.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	5 6 1
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	12

21: We recommend using N-carbamyl-L-glutamate as the first line medication for treatment of NAGSD and as an emergency drug during acute hyperammonemia of unknown etiology.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	11
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	7 4
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	11
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	11
Overall strength of recommendation	Weak Strong	11

22: We strongly recommend performing vaccinations following the national schedule.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High ++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	5 7
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	12

22a (will appear together with # 22): We suggest antipyretic treatment if temperature exceeds 38°C.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High ++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	4 8
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	4 8

23: We suggest performing elective surgery in UCD patients in centres with a metabolic expertise and resources including emergency treatment options for hyperammonemia.

No voting as only expert opinion.

24: We recommend to consider liver transplantation in patients with severe UCDs without sufficient response to standard treatment, without severe neurological damage and ideally whilst in a stable metabolic condition.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	4 8
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	12

25: In patients with neonatal onset (except NAGSD), we strongly recommend liver transplantation before irreversible neurological damage. Transplantation between 3 and 12 months of age and when body weight exceeds 5 kg is associated with a more favourable outcome.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	4 8
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	12

25a (will appear together with # 25): We strongly recommend considering liver transplantation in patients with severe progressive liver disease and/or with recurrent metabolic decompensations requiring hospitalisations despite standard medical therapy.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	9 3
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	12

26: We strongly recommend for all UCD patients regular clinical, biochemical and nutritional monitoring by a multidisciplinary metabolic team following individualised schedules.

No voting as only expert opinion.

27: We recommend for longterm management as target level for ammonia <80 µmol/L, for glutamine <1000 µmol/L, for arginine in the high normal range and for EAAs and BCAAs in the normal range.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	8 4
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak	

	Strong	12
--	--------	----

28: We recommend brain magnetic resonance imaging, if possible together with spectroscopy, in UCD patients, even in the absence of neurological and/or cognitive impairment, as this may help to adjust treatment. Timing should be decided on a case by case evaluation.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	4 6 2
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	4 8

29: We recommend testing for IQ, development and specific strengths/weaknesses in all patients, including those with milder disease or female OTCD heterozygotes. They may develop specific weaknesses in executive functions even if the IQ is normal.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	4 8
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	2 10

30: We recommend including psychological monitoring and counselling as an important component of the care of UCD patients and their families since health-related quality of life, anxiety, stress and psychosocial factors are important outcome parameters.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	6 3 3
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	4 8

31: We strongly recommend genetic analysis for the diagnosis of NAGSD and for CPS1D, since NAGS activity assay is not generally available and enzymatic diagnosis of CPS1D requires liver or intestinal mucosa, respectively.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	8 4
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	12

32: We strongly recommend monotherapy with carbamylglutamate as the treatment of choice outside acute decompensations in NAGSD.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	11
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	9 2
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	11
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	11
Overall strength of recommendation	Weak Strong	11

33: We strongly recommend genetic analysis for diagnosis of OTCD. We recommend determining OTC enzyme activity assay in plasma, liver or intestinal mucosa if genetic analysis fails.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	8 4
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	12

34: We strongly recommend genetic analysis for diagnostic confirmation and for prenatal testing in citrullinemia type 1.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	8 4
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	12

35: We recommend metabolite analysis for confirmation of ASLD since presence of ASA in high concentrations in plasma or urine is diagnostic.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	10 2
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	12

35a (will appear together with # 35): We strongly recommend genetic confirmation for family counselling and as method of choice for prenatal testing.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	10 2
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	12

36: We recommend against high-dose L-arginine supplementation in ASLD because of neurological and hepatic complications. We recommend using L-arginine for long-term management at the same dosages as for other UCDs in combination with nitrogen scavengers and protein restriction.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	11
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	3 8
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	11
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	11
Overall strength of recommendation	Weak Strong	1 10

37: We recommend following standard UCD dietary and medical (without the use of L-arginine) treatment in ARG1D. We suggest adherence to a strict protein restriction to reduce plasma arginine levels to as low as possible aiming for the upper reference range.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	12
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	1 9 2
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	12
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	6 6

38: We recommend low-protein diet and citrulline or arginine supplementation in HHH syndrome. The impact of these measures on pyramidal dysfunction is unclear.

Decision domain	Categories	Decision
Are you confident that the benefits outweigh the harms / burden or vice versa?	YES NO	10 2
Overall, for this topic: Is there high, moderate or low quality evidence? Please consider: - Risk of bias - Study design - Directness and consistency of results - Magnitude of effect - Dose-response gradient - Publication bias?	High +++++ Moderate 0+++ Low 00++ Very low 000+	2 5 5
Are you confident that the recommendation meets typical values and preferences of the target population (e.g. patients, parents)	YES NO	10 2
Are the resources worth the expected net benefit following the recommendation	YES NO	12
Overall strength of recommendation	Weak Strong	8 4

Erstveröffentlichung: 11/1997

Überarbeitung von: 05/2018

Nächste Überprüfung geplant: 03/2023

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 elektronische Publikation: AWMF online