

# Leitlinienreport

Zur 3. Revision der AWMF-Leitlinie Nr. 027/018

„Diagnostik, Therapie und Management der Glutarazidurie Typ 1

(Synonym: Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Defizienz)“

Mai 2022

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Allgemeine Aspekte und Darstellung der Methodologie</b>	2
Zeitlicher Ablauf der Leitlinienentwicklung	2
Zusammensetzung der Leitliniengruppe und Adressaten der Leitlinie	3
Offiziell beteiligte Fachgesellschaften	6
Auswahlkriterien und Werturteile für die Benennung der wissenschaftlichen Belege	7
<b>2. Evidenzbasierung der Empfehlungen mit tabellarischer Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlungen bzw. Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	12
<b>3. Bezug zu anderen Leitlinien, Neuerungen gegenüber der letzten Revision und Implementierungsstrategie</b>	65
Vergleich mit anderen Leitlinien	65
Änderungen im Rahmen der dritten Leitlinienrevision	65
Implementierungsstrategie	65
Finanzierung der Leitlinie	66
Aktualisierungsverfahren	66
<b>4. Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten (Tabelle)</b>	67

# 1. Allgemeine Aspekte und Darstellung der Methodologie

## Zeitlicher Ablauf der Leitlinienentwicklung

Der Prozess der Leitlinienentwicklung für die Glutarazidurie Typ 1 (GA1) innerhalb der AWMF wurde im Jahre 2003 initiiert. Aufgrund der Seltenheit (Prävalenz in Deutschland: 1:124.000) der Krankheit und der z. T. divergenten Erfahrungen bezüglich Diagnostik, Therapie und Management wurde die Leitlinienentwicklung zunächst durch eine international zusammengesetzte Leitliniengruppe durchgeführt. Im Jahre 2011 erfolgte die erste Revision der Leitlinie, im Jahr 2016 die zweite Revision. Die vorliegende dritte Revision erfolgte in den Jahren 2020-2022.

- 2003** Beschluss zur Entwicklung der Leitlinie
- 2004** Erste Konsensfindung über den Rahmen der Leitlinie und zur Identifikation der Thesen (29 Thesen), die systematische Recherche und Bewertung der Evidenz erfordern. Systematische Literaturrecherche und Erstellung von Evidenztabellen. Erarbeitung einer ersten Leitlinienfassung.
- 2005** Diskussion der Literaturrecherche in der Leitliniengruppe, mit der Expertengruppe und innerhalb der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen. Überarbeitung des Leitlinientextes. Abschließendes Konsensusverfahren der Leitliniengruppe über den Inhalt der Leitlinie und endgültige Abstimmung gemäß der Evidenzbewertung der Thesen (nominaler Gruppenprozess).
- 2006** Internationale Outcome-Studie zur GA1. Analyse der deutschen, prospektiven Outcome-Studie. Diskussion der Ergebnisse in der Leitliniengruppe. Anerkennung des Leitlinienentwurfs von vier europäischen Fachgesellschaften: *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS)*, *Vereniging Erfelijke Stofwisselingsziekten Nederland (ESN, Niederlande)*, *Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie (SISMME; Italien)* und *Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas (SPDM; Portugal)*.
- 2007** Veröffentlichung der Leitlinie im *Journal of Inherited Metabolic Disease*. Diskussion des Feedbacks nationaler und internationaler Fachgesellschaften für angeborene Stoffwechselkrankheiten. 1. Revision des englischen Leitlinientextes. Anschließend Erarbeitung der deutschsprachigen Fassung.
- 2008** Erarbeitung eines illustrierten Leitfadens für Eltern und Patienten.
- 2009** Evaluation der Therapieempfehlungen der Leitlinie an einer Kohorte von 52 Patienten in Deutschland, die im Neugeborenencreening identifiziert wurden; 6. Sitzung der Leitliniengruppe
- 2010** Publikation der o.g. Studie (Heringer et al. 2010); Vorbereitung der zweiten englischsprachigen Revision der Leitlinie; Vorbereitung der ersten deutschsprachigen Revision der Leitlinie.
- 2011** Fertigstellung der zweiten englisch- und ersten deutschsprachigen Revision der Leitlinie.
- 2012** Nachweis der Kosteneffektivität des Neugeborenencreenings als diagnostische Methode; mehrere Studien weltweit belegen in den folgenden Jahren den positiven Effekt von frühzeitiger Diagnose durch das Neugeborenencreening und frühzeitigem Therapiebeginn auf den klinischen Verlauf.
- 2015** Treffen der Leitliniengruppe für die zweite Revision der Leitlinie am 27. November 2015 in Heidelberg.
- 2016** Fertigstellung der zweiten Revision der Leitlinie; Vorbereitung der dritten englischsprachigen Revision.
- 2017** Publikation der dritten englischsprachigen Revision im *Journal of Inherited Metabolic Disease*.
- 2018** Erste Revision des illustrierten Leitfadens für Eltern und Patienten und Übersetzung in mehrere Sprachen (Publikation über AWMF); erneute klinische Evaluation der Leitlinienempfehlungen an der deutschen Kohorte früh behandelter Patienten (n=87 Patienten; Boy et al. 2018)
- 2019** Vorbereitung der dritten Revision der Leitlinie
- 2021** Veröffentlichung der ersten weltweiten Meta-Analyse von 647 Patienten mit Nachweis des positiven Effektes der leitliniengerechten Behandlung auf das Behandlungsergebnis (Boy et al. 2021) sowie auch erstmalige Evaluation des kognitiven Langzeitverlaufs der deutschen Kohorte früh diagnostizierter Patienten (Märtner et al. 2021).
- 2022** Fertigstellung der dritten Revision der Leitlinie; Vorbereitung der vierten englischsprachigen Publikation

## **Zusammensetzung der Leitliniengruppe**

Die GA1-Leitliniengruppe für die vorliegende dritte Revision setzte sich aus 24 Expertinnen und Experten (sowie einem neutralen Moderator) aus Deutschland, Österreich und der Schweiz zusammen. Insgesamt beteiligten sich offiziell 13 Fachgesellschaften als Kooperationspartner am Leitlinienprozess. Die Leitliniengruppe deckte die relevanten klinischen Bereiche Pädiatrische Stoffwechselmedizin, Biochemie/Neugeborenencreening, klinische Psychologie, Ernährung und Diätetik, pädiatrische Radiologie, (Neuro-)radiologie sowie Neuropädiatrie ab und ist somit repräsentativ für den Adressatenkreis. Eine externe Expertengruppe unterstützte zudem die Leitliniengruppe. Nach Benennung der Leitlinienthemen wurde die Leitliniengruppe in die drei Arbeitsgruppen (1) *Diagnostik*, (2) *Therapie* und (3) *Monitoring* eingeteilt. Zudem wurde die Patientenzielgruppe in den Prozess eingebunden und war beim Leitlinientreffen offiziell durch Vertreter der Selbsthilfegruppe „Glutarazidurie e.V.“ vertreten.

## **Adressaten der Leitlinie**

Diese Leitlinie richtet sich an Kolleginnen und Kollegen aus den Fachbereichen Pädiatrische bzw. Internistische Stoffwechselmedizin, Neuropädiatrie, Humangenetik, (Neuro-)Radiologie, Ernährungsmedizin, Diätetik, Ernährung, und Psychologie, und dient zur Information für Neurolog\*innen, Humangenetiker\*innen, Labormediziner\*innen, Kolleg\*innen im Bereich Neugeborenencreening, Transitionsmedizin, und Sozialarbeiter\*innen, sowie alle betroffenen Patientinnen und Patienten und deren Familien.

## Mitglieder\*innen der Leitliniengruppe

PD Dr. Nikolas Boy (Vorsitzender)	<i>Oberarzt, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
Fr. E. M. Charlotte Märtner (Sekretariat)	<i>Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
PD Dr. Peter Burgard (Moderation)	<i>Ehem. Leitender Psychologe, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
PD Dr. Diana Ballhausen	<i>Cheffe de clinique, Centre des maladies moléculaires, CHUV-Clinique Infantile 02-32, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Schweiz</i>
Fr. Sandra Fleissner	<i>Diätassistentin, Sektion für Angeborene Stoffwechselerkrankungen, Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München</i>
Dr. Karina Grohmann-Held	<i>Oberärztin, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsmedizin Greifswald</i>
Dr. Gabriele Hahn	<i>Oberärztin im Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik, Abteilung Kinderradiologie am Universitätsklinikum der TU Dresden</i>
PD Dr. Inga Harting	<i>Abteilung Neuroradiologie, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg</i>
Dr. Jana Heringer-Seifert	<i>Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
Prof. Dr. Georg F. Hoffmann	<i>Ärztlicher Direktor des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
PD Dr. Frank Jochum	<i>Chefarzt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ev. Waldkrankenhaus Spandau, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitätsmedizin Berlin, Charité</i>
Fr. Mirjam Kallmes	<i>Patientenvertreterin, Selbsthilfegruppe „Glutarazidurie e.V.“</i>
Prof. Dr. Daniela Karall	<i>Oberärztin, Universitätsklinik für Pädiatrie, Bereich Angeborene Stoffwechselstörungen, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich; aktuell Präsidentin der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde</i>
Prof. Dr. Stefan Kölker (ehemaliger Vorsitzender)	<i>Sektionsleiter, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
Prof. Dr. Michael Krawinkel	<i>Em. Professor für Ernährung des Menschen, Institut für Ernährungswissenschaft, Justus-Liebig-Universität, Gießen</i>
PD Dr. Martin Lindner	<i>Oberarzt, Leiter der Pädiatrischen Stoffwechselambulanz, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt</i>
Prof. Dr. Esther M. Maier	<i>Leiterin der Sektion für Angeborene Stoffwechselerkrankungen, Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München</i>
Prof. Dr. Chris Mühlhausen	<i>Oberarzt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abt. Neuropädiatrie, Universitätsklinikum Göttingen</i>
Prof. Dr. Jürgen G. Okun	<i>Diplom-Chemiker, Laborleiter, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
Prof. Dr. Barbara Plecko	<i>Leiterin der Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Graz, Österreich</i>
Dr. Roland Posset	<i>Facharzt, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
Fr. Katja Sahn	<i>Diätassistentin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
Dr. Eva Thimm	<i>Oberärztin Stoffwechsel, Klinik für Allg. Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf</i>
Prof. Dr. Stephan vom Dahl	<i>Chefarzt der Klinik für Innere Medizin, Interdisziplinäres Stoffwechselzentrum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</i>
Dr. phil. Magdalena Walter	<i>Diplom-Psychologin, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
Prof. Dr. Johannes Zschocke	<i>Direktor, Institut für Humangenetik; Leiter, Zentrum Medizinische Genetik Innsbruck Medizinische Universität Innsbruck, Österreich</i>

## Externe Expertengruppe

Die externe Expertengruppe beriet die Leitliniengruppe im Anschluss an die Finalisierung des Leitlinienmanuskriptes, verfasste Kommentare und prüfte inhaltlich die Empfehlungen/Haupttext, den Leitlinienreport sowie die Evidenztafel. Neben der beratenden/kommentierenden Tätigkeit war die externe Expertengruppe aber selbst nicht direkt an den vorherigen Treffen und Beratungen der Leitliniengruppe bzw. der primären Leitlinienerstellung während des Leitlinienprozesses beteiligt.

PD Dr. Dipl. oec. troph. Sabine Scholl-Bürgi	<i>Geschäftsführende Oberärztin, Spezialbereich Stoffwechselstörungen, Universitätsklinik für Pädiatrie I, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich</i>
Prof. Dr. Mathias Baumgartner	<i>Direktor Forschung &amp; Lehre, Ordinarius für Stoffwechselkrankheiten, Leiter Abteilung für Stoffwechselkrankheiten, Universitäts-Kinderspital Zürich, Schweiz</i>
Prof. Dr. Jean-Marc Nuoffer	<i>Leitender Arzt, Zentrum für Seltene Krankheiten, Inselspital, Universitätsspital Bern, Schweiz</i>
Dr. Vassiliki Konstantopoulou	<i>Oberärztin, Abteilung für Pulmologie, Allergologie &amp; Endokrinologie, Spezialbereich: Pädiatrische Stoffwechselmedizin, Medizinische Leitung des Neugeborenen Screenings und Stoffwechsellabors, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ AKH Wien, Österreich</i>
PD Dr. Skadi Beblo	<i>Oberärztin, Leiterin Arbeitsgruppe für angeborene Stoffwechselerkrankungen, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Leipzig</i>
Dr. Athanasia Ziagaki	<i>Fachärztin für Innere Medizin, Stoffwechsel-Centrum und Kompetenzzentrum Seltene Stoffwechselkrankheiten, Charité – Universitätsmedizin Berlin</i>

## Offiziell beteiligte Fachgesellschaften

Diese Leitlinie wurde federführend durch die Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen e.V. (APS) in der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) erarbeitet. Zusätzlich waren offiziell folgende 13 Fachgesellschaften bzw. Selbsthilfegruppen bei der Erstellung der dritten Revision der Leitlinie vertreten.

<b>Beteiligte Fachgesellschaften (alphabetisch)</b>	<b>Offizielle(r) Mandatsträger(in)</b>
Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin ( <b>ASIM</b> )	<i>Prof. Dr. Stephan vom Dahl, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin, Interdisziplinäres Stoffwechselforschungszentrum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</i>
Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. ( <b>DGE</b> )	<i>Prof. Dr. Michael Krawinkel, em. Professor für Ernährung des Menschen, Institut für Ernährungswissenschaft, Justus-Liebig-Universität, Gießen</i>
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. ( <b>DGEM</b> )	<i>PD Dr. Frank Jochum, Chefarzt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ev. Waldkrankenhaus Spandau, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitätsmedizin Berlin, Charité</i>
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. ( <b>GfH</b> )	<i>Prof. Dr. Johannes Zschocke, Direktor der Division für Klinische Genetik, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich</i>
Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie e.V. ( <b>DGNR</b> )	<i>PD Dr. Inga Harting, Abteilung Neuroradiologie, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg</i>
Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie e.V. ( <b>GPR</b> )	<i>Dr. Gabriele Hahn, Oberärztin, Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik, Abteilung Kinderradiologie am Universitätsklinikum der TU Dresden</i>
Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. ( <b>GNP</b> )	<i>Prof. Dr. Barbara Plecko, Leiterin der Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Graz, Österreich</i>
Deutsche Gesellschaft für Psychologie e.V. ( <b>DGPs</b> )	<i>Dr. phil. Magdalena Walter, Diplom-Psychologin, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde ( <b>ÖGKJ</b> ), AG Angeborene Stoffwechselstörungen	<i>Prof. Dr. Daniela Karall, Oberärztin, Spezialbereich Stoffwechselstörungen, Universitätsklinik für Kinder-/Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich; ÖGKJ Präsidentin seit 2018</i>
Österreichische Gesellschaft für Humangenetik ( <b>ÖGH</b> )	<i>Prof. Dr. Johannes Zschocke, Direktor der Division für Klinische Genetik, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich</i>
Selbsthilfegruppe „Glutarazidurie e.V.“	<i>Fr. Mirjam Kallmes</i>
Swiss Group for Inborn Errors of Metabolism ( <b>SGIEM</b> )	<i>PD Dr. Diana Ballhausen, Cheffe de clinique, Centre des maladies moléculaires, CHUV-Clinique Infantile 02-32, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Schweiz</i>
Verband der Diätassistenten – Deutscher Bundesverband e.V. ( <b>VDD</b> )	<i>Fr. Katja Sahn, Diätassistentin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>

## **Auswahlkriterien und Werturteile für die Benennung der wissenschaftlichen Belege**

### **Konsensusverfahren**

Als Ausgangspunkt für die systematische Literaturrecherche wurden, analog zu den drei vorherigen Versionen der jetzt vorliegenden, zum dritten Mal revidierten Leitlinie, zunächst die Kernthesen durch einen interdisziplinären Konsensusprozess identifiziert. Dabei wurden sowohl Kernthesen der vorangegangenen ersten Revision (2011), der zweiten Revision (2016) sowie auch neue Kernthesen berücksichtigt sowie von den jeweiligen Arbeitsgruppen entwickelt. *Konsens* ist im Leitlinienprozess erforderlich, um auch bei geringem Evidenzniveau Entscheidungen zu begründen, alternative Optionen abzuwägen und die Akzeptanz und Implementierung der Leitlinie zu unterstützen. Es erfolgte daher ein abschließendes Konsensusverfahren nach Recherche und Bewertung der Literatur.

Als Verfahren der *strukturierten Konsensfindung* wurde die Konsensuskonferenz unter unabhängiger neutraler Moderation gewählt. Die Moderation übernahm Herr PD Dr. Peter Burgard, der insofern neutral und unabhängig war, als er bei der Leitlinienentwicklung nicht eingebunden war und keine relevanten Interessenkonflikte vorlagen. Die Konsensuskonferenz erfolgte pandemiebedingt viermalig als virtuelles Treffen, sowie einmalig als Präsenzveranstaltung.

Die Empfehlungen der bisher zweimal revidierten Leitlinie wurden im Rahmen der Konsensuskonferenzen Schritt für Schritt vorgestellt und erforderliche Änderungen von den Leitern der einzelnen Arbeitsgruppen vorgeschlagen. Analog wurden neue Kernthesen bearbeitet. Die den jeweiligen Vorschlägen zugrundeliegende Literatur war allen Anwesenden vorab bekannt. Zudem wurden definierte, für den Versorgungsablauf relevante und vom aktuellen AWMF-Regelwerk (Version 2.0, 2020) explizit eingeforderte *Kriterien* für jede Empfehlung bzw. neue Kernthese gemeinsam diskutiert und jeweils dokumentiert (siehe Abschnitt **Graduierung der Empfehlungen**).

Die Empfehlungen wurden unter neutraler Moderation wie folgt abgestimmt:

Präsentation der abzustimmenden Empfehlungen im Plenum, Gelegenheit zu Rückfragen und Einbringung von begründeten Änderungsanträgen, Abstimmung der Empfehlungen und Änderungsanträge. Bei Bedarf: Diskussion, Erarbeitung von Alternativvorschlägen und endgültige Abstimmung.

Die Konsensstärke wurde für jede einzelne Empfehlung dokumentiert (starker Konsens bei Zustimmung von >95% der Teilnehmer, Konsens bei 75-95%, mehrheitliche Zustimmung bei 50-75%, bei <50% kein Konsens). Bei der großen Mehrheit der Empfehlungen (21/25 Empfehlungen) konnte ein starker Konsens, bei drei Empfehlungen ein Konsens erzielt werden. Für eine Empfehlung ergab die Abstimmung eine mehrheitliche Zustimmung. Die detaillierten Ergebnisse finden sich jeweils in den für jede Empfehlung aufgeführten Tabellen (**Kapitel 2**).

Graduierung der Empfehlungen sowie Syntax entsprachen den Empfehlungen des aktuellen AWMF-Regelwerkes (Version 2.0, 2020).

### **Redaktionelle Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten**

Als Grundlage der Dokumentation möglicher Interessenskonflikte diente die *AWMF-Regel für das Leitlinienregister: Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten bei Leitlinienvorhaben, Version 2.4, Stand: 17.01.2018*. Alle Mitglieder der Leitliniengruppe dokumentierten im Vorfeld der Leitlinienarbeit die Erklärung über direkte sowie indirekte Interessenkonflikte tabellarisch über das AWMF-Portal. Die Erklärungen der Interessenkonflikte aller Teilnehmer wurden vom Leitlinienkoordinator in Funktion des Beauftragten der Leitliniengruppe für Interessenskonflikte bewertet (gering-moderat-hoch). Die relevanten Faktoren für diese Einteilung waren gemäß AWMF-Manual (1) Ausprägung und Relevanz des Interessenskonfliktes, (2) Funktion der Person in der Leitliniengruppe, sowie auch (3) protektive Faktoren (u.a. systematischer Leitlinienprozess, repräsentative Gruppe). Zudem wurden innerhalb der Leitliniengruppe die Interessenkonflikte insgesamt definiert, offen diskutiert und evaluiert und das Verfahren zum Umgang mit Interessenkonflikten festgelegt. „Geringe“ Interessenskonflikte hatten keine Konsequenz für die Abstimmungsregelung.

Leitlinienmitglieder mit „moderaten“ Interessenskonflikten (in der Leitliniengruppe nicht vorhanden), wären von Abstimmungen zu Einzelempfehlungen, die diesen Interessenskonflikt betrafen, ausgeschlossen worden.

„Hohe“ IK (in der Leitliniengruppe nicht vorhanden) wären mit einer aktiven Teilnahme an den Beratungen der Leitliniengruppe nicht vereinbar gewesen.

Eine transparente, tabellarische Übersicht der Interessenskonflikte aller Mitglieder findet sich in Kapitel 4 ab S. 66.

### **Fertigstellung der Leitlinie**

Nach Abschluss der strukturierten Konsensfindung, externer Begutachtung und redaktioneller Endüberarbeitung durch die Koordinatoren wurde die gesamte Leitlinie im E-Mail Umlaufverfahren durch alle Mitglieder der Leitliniengruppe verabschiedet. Zusätzlich wurden anschließend auch die schriftlichen Zustimmungen der jeweiligen Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften eingeholt, um zu gewährleisten, dass alle an der Leitlinienerstellung beteiligten bzw. mit herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen die Inhalte der Leitlinie mittragen.

Die Leitlinie wurde dann vom 11.03.2022 bis 08.04.2022 als öffentliche Konsultationsfassung online im AWMF-Register eingestellt. Hierüber wurden die Vorstände und Mitglieder aller beteiligten Fachgesellschaften informiert. Rückmeldungen wurden unter Verwendung des Kommentierungsbogens direkt an den Leitlinienkoordinator zurückgesandt, anschließend systematisch evaluiert, sowie die Kommentare der Leitliniengruppe vorgelegt und mit deren Einverständnis implementiert.

Übersicht über Rückmeldungen aus der öffentlichen Konsultationsphase:

Datum: 08. April 2022

Institution: Verband der Diätassistenten – Deutscher Bundesverband e.V. (VDD)

Procedere: Die einzelnen Vorschläge auf dem Kommentierungsbogen wurden systematisch evaluiert und der Leitliniengruppe zur Prüfung vorgelegt. Es erfolgten darüber hinaus Rücksprachen mit der Dt. Gesellschaft für Ernährung (DGE) sowie der Dt. Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). Anschließend wurden die Änderungen in das Manuskript implementiert, und das finale Einverständnis der Leitliniengruppe für die Änderungen eingeholt.

### **Laienverständliche, praxisorientierte Formate für Patienten und Familien**

Im Jahre 2010 wurde ergänzend erstmals eine laienverständliche, praxisorientierte Version der Empfehlungen für Diagnostik, Therapie und Monitoring als Eltern- und Patientenratgeber entwickelt. Dieser wurde 2018 erstmals revidiert. Zusätzlich erfolgte im Anschluss eine Übersetzung in mehrere Sprachen (Englisch, Spanisch, Französisch, Arabisch, Russisch, Portugiesisch, Türkisch). Der Elternratgeber ist über die AWMF-Homepage kostenlos abrufbar.

### **Bewertung der Qualität des Evidenzkörpers**

#### **Literaturrecherche 1975 bis 2015 (Ursprungsfassung, erste und zweite Revision)**

Die Evidenzbasierung der Leitlinie für die vorliegende dritte Revision basierte für den Zeitraum 1. Januar 1975 - bis Ende 31. Dezember 2010 auf dem Evidenzkörper der ersten Leitlinienrevision (2011), welche in Analogie zu der Methodologie von SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; <http://www.sign.ac.uk>) und AWMF (*Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.*; URL: <http://www.awmf.org>) eine systematische Literaturrecherche publizierter Studien zur Glutarazidurie Typ 1 für diesen Zeitraum vorgenommen hatte (siehe *Leitlinienreport* der 1. Leitlinienrevision, 2011).

Für die Evidenzbasierung der zweiten Leitlinienrevision (2016) wurde die Methodologie von SIGN (SIGN 50, *A guideline developer's handbook, revised edition, October 2014, Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; URL: <http://www.sign.ac.uk>) und AWMF (AWMF-Regelwerk „Leitlinien“, Version 2.0, 2020) angewandt und eine systematische Literaturrecherche publizierter Studien für den Zeitraum 1. Januar 2011 - 27. November 2015 vorgenommen.

#### **Literaturrecherche 2016 bis 2021 (dritte Revision)**

Für die Evidenzbasierung für die vorliegende dritte Leitlinienrevision wurde die aktuelle Methodologie von SIGN (SIGN 50, *A guideline developer's handbook, revised edition, October 2014, Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; URL: <http://www.sign.ac.uk>) und AWMF (AWMF-Regelwerk „Leitlinien“, Version 2.0, 2020) angewandt und eine systematische Literaturrecherche publizierter Studien für den Zeitraum 28. November 2015 – 31. Oktober 2021 vorgenommen.

### **Einteilung des Evidenzniveaus (nach SIGN, revidierte Fassung, 2014):**

1 <sup>++</sup>	Hochwertige Meta-Analysen, systematische Reviews von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) oder RCT mit einem sehr niedrigen Bias-Risiko
1 <sup>+</sup>	Gut durchgeführte Meta-Analysen, systematische Reviews von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) oder RCT mit einem niedrigen Bias-Risiko
1 <sup>-</sup>	Meta-Analysen, systematische Reviews von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) oder RCT mit einem hohen Bias-Risiko
2 <sup>++</sup>	Hochwertige systematische Reviews von Case/Control- oder Kohortenstudien Hochwertige Case/Control- oder Kohortenstudien mit einem sehr niedrigen Risiko für Confounder-Effekt oder Bias und mit der hohen Wahrscheinlichkeit für eine kausalen Beziehung
2 <sup>+</sup>	Gut durchgeführte Case/Control- oder Kohortenstudien mit einem niedrigen Risiko für Confounder-Effekt oder Bias und mit der mittleren Wahrscheinlichkeit für eine kausalen Beziehung
2 <sup>-</sup>	Case/Control- oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko für Confounder-Effekt oder Bias und mit einem signifikanten Risiko, dass die dargestellte Beziehung nicht kausal ist.
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Einzelfallberichte, Fallserien.
4	Expertenmeinung

### **Graduierung der Empfehlungen**

Der Ansatz für die Formulierung und Graduierung der Empfehlungsstärken nach aktuellem AWMF-Regelwerk (Version 2.0, 2020) berücksichtigt auch die Methodologie nach GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*). GRADE stellt eine transparente, am Versorgungsablauf orientierte Struktur für die Entwicklung klinischer Leitlinien dar (Guyatt et al. 2011, GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 64: 383-394; Kunz et al. 2008, *Internist* 49: 673-680). Neue Aspekte der GRADE-Methodologie im Gegensatz zu den bisher verwendeten Methoden sind neben der endpunkt-basierten Evidenzkörperanalyse insbesondere die Integration zusätzlicher, am allgemeinen klinischen Versorgungsablauf und der Patientenperspektive orientierter Kriterien, welche die Evidenzstärke hinsichtlich der Graduierung der Empfehlungsstärke ergänzen sollen. Die Evaluation dieser Kriterien für die jeweilige Empfehlung wird vom aktuellen AWMF-Regelwerk explizit eingefordert. Die Graduierung der Empfehlungsstärke basiert somit auf der identifizierten Evidenz(-stärke), der klinischen Expertise und den Patientenpräferenzen und schließt damit auch explizit subjektiv wertende Elemente mit ein (AWMF-Regelwerk „Leitlinien“, Version 2.0, 2020).

Entsprechend wurde für jede Empfehlung zunächst eine zusammenfassende Einschätzung des Evidenzkörpers (siehe *Literaturrecherche*, S.8) vorgenommen und der jeweilige *Evidenzgrad* zusammenfassend in vier Kategorien (*hoch, mäßig, niedrig oder sehr niedrig*) eingeteilt. Der Evidenzgrad ist jeweils in der obersten Zeile der im weiteren Verlauf dieses Reports folgenden tabellarischen Darstellung für jede Empfehlung aufgeführt. Im Rahmen der formalen Konsensfindung innerhalb der Leitliniengruppe wurde die methodisch aufbereitete Evidenz unter klinischen Gesichtspunkten gewertet und jeweils zusätzlich die folgenden Kriterien für die Verabschiedung der Empfehlungen sowie Bestimmung von Empfehlungsstärke und -grad diskutiert:

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken sowie klinische Erfahrung
- Abwägen von Nutzen und Risiken (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)
- Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)
- Ethische, rechtliche Erwägungen
- Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)
- Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem
- Umsetzbarkeit im Alltag / in verschiedenen Versorgungsbereichen

In den für jede Empfehlung aufgeführten Tabellen (**Kapitel 2**) sind diese Kriterien jeweils in der linken Spalte aufgelistet, in der rechten Spalte findet sich dazu das Ergebnis der Diskussion innerhalb der Leitliniengruppe.

Das aktuelle AWMF-Regelwerk betont, dass durch die *Evidenzstärke* ausschließlich die Belastbarkeit der Studienergebnisse und damit das Ausmaß an Sicherheit bzw. Unsicherheit des derzeitigen Wissens ausgedrückt wird, während der *Empfehlungsgrad* Ausdruck des Ergebnisses der Abwägung erwünschter bzw. unerwünschter Konsequenzen und alternativer Vorgehensweisen ist. *Somit können Evidenz- und Empfehlungsstärke in begründeten Fällen voneinander abweichen.* Die zusammenfassende Begründung für die Vergabe des jeweiligen Empfehlungsgrades findet sich in der letzten Zeile der folgenden Tabellen.

**Einteilung des Empfehlungsgrades (nach AWMF-Regelwerk, Version 2.0, 2020):**

Grad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	Soll / soll nicht
B	Empfehlung	Sollte / sollte nicht
0	Offene Empfehlung	Kann erwogen werden / kann verzichtet werden

**Definition des Empfehlungsgrades (nach AWMF-Regelwerk, Version 2.0, 2020):**

**Starke Empfehlung (Empfehlungsgrad A):** Der Nutzen überwiegt eindeutig den Schaden für die meisten Patienten, Evidenz und/oder klinische Erfahrung sind eindeutig und patientenrelevant.

**Empfehlung (Empfehlungsgrad B):** Evidenz und/oder klinische Erfahrung sind weniger eindeutig und patientenrelevant.

**Offene Empfehlung (Empfehlungsgrad 0):** Evidenz ist unklar, die klinische Erfahrung ist auf wenige Fälle beschränkt / Einzelfallentscheidungen, kein eindeutiger Nutzen, aber auch kein Schaden.

**„Empfehlungen“ und „Statements“**

Eine wichtige Unterscheidung in der Leitlinie besteht zwischen *Aussagen* (sog. „Statements“), die nicht handlungsweisend sind, und den handlungsleitenden *Empfehlungen*. Die Formulierung von Handlungsempfehlungen, in die explizit eine klinische Wertung der Aussagekraft (Relevanz) und Anwendbarkeit von Studienergebnissen und die Abwägung potentiellen Nutzens und Schadens der Zielintervention eingehen, ist ein wichtiges Charakteristikum von Leitlinien. „Statements“ sind zwar *per se* nicht handlungsleitend, dennoch schätzt die Leitliniengruppe ihren Inhalt als wichtig ein. Sie werden im Haupttext, jedoch im Weiteren nicht tabellarisch dargestellt.

**Literaturrecherche**

Die Literaturrecherche umfasste Pubmed, Medline, Embase, Cochrane Library, MedLink und Orphanet. Internetrecherchen erfolgten zudem auf Websites nationaler und internationaler Gesellschaften für pädiatrische Stoffwechselkrankheiten und Selbsthilfegruppen. Die verwendeten Suchbegriffe waren „glutaric aciduria“, „glutaric acidemia“, „glutaric aciduria type 1“, „glutaric acidemia type 1“, „glutaryl-CoA dehydrogenase“, „glutaryl CoA dehydrogenase“ und „glutaryl coenzyme A dehydrogenase“.

**Evidenzauswahl gemäß AGREE II-Instrument (Appraisal for Guidelines for Research & Education, Version 2014)**  
**Einschlusskriterien**

Die Publikationen wurden unter Verwendung folgender Kriterien ausgewählt:

Zielpopulation: Publikationen von Patienten mit gesicherter Glutarazidurie Typ 1 sowie auch grundlagenwissenschaftliche Arbeiten zur Glutarazidurie Typ 1.

Interventionen: Publikationen von Patienten aus dem Neugeborenencreening sowie Identifizierung durch gezielte metabolische Diagnostik; metabolische Basis- und Notfalltherapien

Endpunkte: Art der Diagnosestellung (Neugeborenencreening, gezielte Diagnostik), Häufigkeit asymptomatische vs. symptomatische Patienten; Häufigkeit, Art und Schweregrad von Bewegungsstörungen (Dystonie, Ataxie, Spastik, Chorea), neurologische Symptome, Verlaufsformen der Dystonie (akute

enzephalopathische Krise vs. insidious onset Dystonie); Mortalität; Meilensteine der motorischen Entwicklung; molekulargenetische Befunde; striatale und extrastriatale MRT-Veränderungen; entwicklungsneurologische bzw. kognitive Parameter, metabolische Basis- und Notfalltherapie, Diätparameter; Carnitin-Supplementation  
Sprache: Englisch, Deutsch  
Studiendesign: Meta-Analysen, Beobachtungsstudien, Fall-Kontroll-Studien, Fallberichte, Case Series

#### **Ausschlusskriterien**

Neben Publikationen zur Glutarazidurie Typ 2 und Typ 3 sowie Publikationen mit fehlender Konfirmationsdiagnostik für die Glutarazidurie Typ 1 wurden auch Arbeiten mit deutlichen methodischen Mängeln von der weiteren Evaluation ausgeschlossen.

Im Zeitraum 1. Januar 1975 – 31. Dezember 2010, welcher für die erste Revision 2011 analysiert wurde, erbrachte die Suche 613 Treffer. Die hieraus basierende Evidenztabelle wurde für die zweite Revision um den Zeitraum ab 1. Januar 2011 – 27. November 2015 ergänzt. Diese Suche erbrachte 138 Treffer. Die hieraus basierende Evidenztabelle wurde für die vorliegende dritte Revision um den Zeitraum ab 28. November 2015 – 31. Oktober 2021 ergänzt. Diese Suche ergab 122 Treffer.

Nach Bereinigung der initialen Trefferliste wurden für die vorliegende Revision 95 Arbeiten ausgewählt und evaluiert (siehe **Evidenztabelle**).

Die Such- und Studienergebnisse wurden gemäß der Thematik der genannten Arbeitsgruppen selektiert und von den Mitgliedern der jeweiligen Arbeitsgruppe evaluiert. Auf der Basis dieser Literaturrecherche wurden die Schlussfolgerungen für die Leitlinie erarbeitet und Einteilungen der Evidenzwertung und des Empfehlungsgrads vorgenommen. Das Ergebnis der Evaluation wurde im Rahmen der Konsensusfindung vorgestellt und diskutiert (s.o.).

## 2. Evidenzbasierung der Empfehlungen mit tabellarischer Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlungen bzw. Vergabe des Empfehlungsgrades

Im Folgenden werden kumulativ die Ergebnisse der Literaturrecherche der ersten Revision 2011 (Zeitraum 1. Januar 1975 – 31.12.2010), der zweiten Revision (Zeitraum 1. Januar 2011 – 27. November 2015), sowie der dritten Revision (28. November 2015 - 31. Oktober 2021) dargestellt:

Das höchste Evidenzniveau von 1+ fand sich bei einer Studie (Boy et al. 2021). Das Evidenzniveau 1- fand sich bei einer Studie (Fehling et al. 2018).

Das Evidenzniveau von 2++ fand sich bei sieben Studien (Boy et al. 2018; Hale et al. 2020; Heringer et al. 2010; Märtner et al. 2021a, b; Nasser et al. 2009; Watson et al. 2006).

Das Evidenzniveau von 2+ fand sich bei 21 Studien (Boy et al. 2013, 2015, 2019, 2021; Garbade et al. 2014; Heringer et al. 2016; Harting et al. 2009; Huishu et al. 2021; Kölker et al. 2006, 2007, 2012, 2015; Lioe et al. 2016; Peng et al. 2020; Singh et al. 2020; Smon et al. 2018; Strauss et al. 2003, 2007, 2011, 2020; Viau et al. 2012).

Level von 2- fand sich bei 46 Studien (Abdul Wahab et al. 2016; Abid et al. 2021; Bijarnia et al. 2008; Bjugstad et al. 2000; Boneh et al. 2008; Boy et al. 2017, 2021, Busquets et al. 2000; Campos-Garcia et al. 2019; Carling et al. 2020; Chen et al. 2020; Couce et al. 2013, Georgiou et al. 2014; Gitiaux et al. 2008; Gokmen-Ozel et al. 2012; Guerreiro et al. 2018; Gürbüz et al. 2020; Harting et al. 2015; Hennermann et al. 2009; Hoffmann et al. 1996; Jamiolkowski et al. 2016; Koeth et al. 2013; Kurkina et al. 2020; Lisyova et al. 2016; Mhanni et al. 2020; Monavari and Naughten 2000; Mohammad et al. 2015, 2020; Moore et al. 2012; Mosaeilhy et al. 2017; Mushimoto et al. 2011; Naughten et al. 2004; Ntorkou et al. 2021; Pokora et al. 2018; Pfeil et al. 2013; Radha Rama Devi et al. 2016; Schillaci et al. 2016; Shibata et al. 2018; Sitta et al. 2021; Tsai et al. 2017; Vester et al. 2016; Wang et al. 2014; Xiao et al. 2020; Yang et al. 2011; Zaki et al. 2014, Zayed et al. 2019).

Alle anderen berücksichtigten Studien wiesen ein Evidenzlevel von 3 oder 4 auf (Details siehe **Evidenztabelle**).

### Evidenztabelle

Mit Evidenztabelle werden die für die Formulierung der Empfehlung berücksichtigten Studien zu einer klinisch relevanten Fragestellung zusammengefasst dargestellt. Dies dient der Transparenz, der besseren Einschätzung und Nachvollziehbarkeit und damit auch der Akzeptanz und Umsetzung der Empfehlungen. Die Evidenztabelle ist separat erstellt worden.

Für die Evidenztabelle der Literatur von 1. Januar 1975 – 31. Dezember 2010 wird auf die Dokumente der ersten Leitlinienrevision (2011) verwiesen. Für die Evidenztabelle der Literatur von 01. Januar 2011 – 27. November 2015 wird auf die Dokumente der zweiten Leitlinienrevision (2016) verwiesen.

Für die vorliegende dritte Revision wurde die Literatur ab 28. November 2015 bis 31. Oktober 2021 analog zur Evidenztabelle der ersten beiden Revision anhand der SIGN-Kriterien bewertet. Analog zur zweiten Revision wurde für die dritte Revision die Qualität der Evidenz zusätzlich anhand definierter weiterer Kriterien der GRADE-Methodologie (*Darstellung der klinischen Endpunkte, Risiko für Bias und Confounding*) kritisch evaluiert und in der Evidenztabelle dokumentiert. Die abschließend bestimmte Evidenzstärke ist in den folgenden Tabellen für jede Empfehlung angegeben.

### Tabellarische Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlungen bzw. Vergabe des Empfehlungsgrades

Im Folgenden geben wir für jede Empfehlung einen Überblick über die Kriterien für die Empfehlungsformulierung und Vergabe des jeweiligen Empfehlungsgrades sowie für die ausgewerteten Studien und deren Evidenzniveau.

Zunächst wird der Wortlaut der Empfehlung angegeben (der Evidenzgrad der Empfehlung ist in Klammern angegeben). Anschließend findet sich eine tabellarische Darstellung aller für die Empfehlung berücksichtigten Kriterien. Am Ende der Tabelle findet sich jeweils eine zusammenfassende Begründung für die Vergabe des jeweiligen Empfehlungsgrades. Unterhalb jeder Tabelle findet sich die Auflistung der Literatur des für diese

Empfehlung relevanten Evidenzkörpers (siehe auch **Evidenztabelle**) gemäß der Einteilung nach den SIGN-Kriterien.

*Beachte:* Das SIGN-Level einer Studie kann für verschiedene Kernthesen/Empfehlungen (und damit klinische Endpunkte) differieren.

## Diagnostik

**Empfehlung 1:** Bei Verdacht auf Glutarazidurie Typ 1 **sollen** Diagnosestellung bzw. differentialdiagnostische Abklärung, Festlegung von Therapieplänen sowie die Aufklärung und Schulung von Patienten und deren Familien primär in einem Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung angeborener Stoffwechselstörungen erfolgen. Bei Diagnosestellung außerhalb eines solchen Zentrums **soll** der Patient für alle weiteren Maßnahmen umgehend dorthin überwiesen werden (**starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A**).

<b>Empfehlung 1</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	Es gibt eine Studie des SIGN-Levels 2++, die den eindeutigen positiven Effekt der Betreuung der Patienten in einem Stoffwechselzentrum nachweisen konnte (Heringer et al. 2010). Darüber hinaus ist der Inhalt der Empfehlung bislang nicht systematisch untersucht worden.
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Nur eine verfügbare Studie (Heringer et al. 2010); einheitliche Expertenmeinung
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte/klinische Erfahrung</b>	Hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Eine umfassende Aufklärung führt zu weniger Arztkontakten und damit weniger Kosten. Zudem ist die Kosteneffektivität des Neugeborenen Screenings als diagnostische Methode nachgewiesen (Pfeil et al. 2013).
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (24/24)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Die Leitliniengruppe schätzt aus der klinischen Erfahrung heraus die Priorität und klinische Relevanz dieser Empfehlung als sehr hoch ein. Für die Patienten hat die Empfehlung eine sehr hohe Priorität. Die Empfehlung spiegelt zudem einheitlich die klinische Erfahrung der Leitliniengruppe wider. Die Diagnosestellung durch einen Stoffwechselexperten ermöglicht die weitere Betreuung in einem Stoffwechselzentrum bzw. einer spezialisierten Einrichtung mit Erfahrung in der Behandlung angeborener Stoffwechselstörungen. Die Behandlung in einem solchen Zentrum verbessert das klinische Behandlungsergebnis (Heringer et al. 2010). Diese Studie des SIGN-Levels 2++ ist die bislang einzig verfügbare Evidenz. Es sind den Teilnehmern dramatische klinische Verläufe nach Diagnosestellung bzw. Therapieeinleitung durch Nicht-Stoffwechselspezialisten bekannt. Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden. Der starke Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.

### Literatur

#### Evidenzniveau 2++

Heringer J, Boy SPN, Ensenaer R, et al (2010) Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol* **68**: 743-752.

**Empfehlung 2.** Bei positivem (auffälligem) Screeningbefund **soll** die Konfirmationsdiagnostik durchgeführt werden. Hierzu gehören die quantitative Bestimmung der Konzentrationen von 3-Hydroxyglutarsäure und Glutarsäure im Urin oder im Blut, sowie bei auffälligem Befund die molekulargenetische Analyse des *GCDH*-Gens und/oder die GCDH-Enzymanalytik (diagnostischer Algorithmus gemäß Abb. 1; **starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A**).

<b>Empfehlung 2</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	1+ bis 3 (hoch)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Hoch
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte/klinische Erfahrung</b>	Hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Die Kosteneffizienz des Neugeborenen Screenings als diagnostische Maßnahme wurde nachgewiesen (Pfeil et al. 2013)
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Molekulargenetische Analysen können an mehreren Instituten/Laboratorien in Deutschland durchgeführt werden. Die GCDH-Enzymanalytik ist aktuell nur in einem Labor in Kopenhagen (Leitung: Prof. Wibrand) in Dänemark möglich.
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (23/24, bei 1 Enthaltung)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	<p>Es existieren zahlreiche Studien sowie auch eine aktuelle Meta-Analyse (Boy et al. 2021), die den positiven Einfluss von frühzeitiger Identifizierung betroffener Patienten durch das Neugeborenen Screening und den damit ermöglichten frühzeitigen Therapiebeginn auf das neurologische Behandlungsergebnis belegen. Das Neugeborenen Screening ist zudem nachgewiesenermaßen eine kosteneffektive gesundheitsökonomische Maßnahme. Die Konsistenz der Evidenz ist hoch, die Priorität des Problems sowie die klinische Relevanz werden als hoch eingeschätzt. Ebenso liegt eine hohe Patientenpräferenz vor. Der Nutzen für den Patienten durch die frühzeitige Diagnosestellung und den dadurch ermöglichten frühzeitigen Behandlungsbeginn überwiegt eindeutig den potentiellen Schaden. Die frühzeitige Diagnose ermöglicht den größtmöglichen Therapieeffekt. Der starke Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.</p> <p>Grenzwertig bzw. nur leicht erhöhte 3-OH-GA Konzentrationen können sowohl bei Low Excretor-Patienten, als auch bei einer heterozygoten Anlageträgerschaft auftreten. Da aber keine weitere Differenzierung möglich ist, erfolgt keine Therapiestratifizierung abhängig von der Ausprägung der biochemischen Veränderungen, d.h. bei pathologisch erhöhter 3-OH-GA Konzentration sollte stets eine Behandlung erfolgen. Zwar traten acute onset (Median 270 Tage, Range 147-570) und insidious onset (Median 630 Tage, Range 180-1680) Manifestation der Dystonie in der prospektiven Verlaufsstudie der NGS-Patienten in Deutschland erst im Laufe des ersten Lebensjahres bzw. Lebensjahre auf (Boy et al. 2018), in einer US-amerikanischen Studie wurde aber von zwei Patienten mit neonatalem insidious onset berichtet (Strauss et al. 2007).</p> <p>Die dargestellte Empfehlung und der adaptierte diagnostische Algorithmus (<b>Abb. 1</b>) entsprechen den derzeitigen Abläufen in den an der Erstellung der Leitlinie beteiligten Zentren.</p> <p>Die Leitliniengruppe verweist zudem auf die bestehende AWMF S1-Leitlinie 027-021 „Konfirmationsdiagnostik bei Verdacht auf angeborene Stoffwechselkrankheiten aus dem Neugeborenen Screening“.</p>

## Literatur

### Evidenzniveau 1+

Boy N, Mengler K, Heringer-Seifert J, Hoffmann GF, Garbade SF, Kolker S (2021) Impact of newborn screening and quality of therapy on the neurological outcome in glutaric aciduria type 1: a meta-analysis. *Genet Med* **23**: 13-21.

#### Evidenzniveau 2++

Boy N, Mengler K, Thimm E, et al (2018) Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* **83**: 970-979.

#### Evidenzniveau 2+

Strauss KA, Williams KB, Carson VJ, et al (2020) Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades. *Mol Genet Metab* **131**: 325-340.

Strauss KA, Brumbaugh J, Duffy A, et al (2011) Safety, efficacy and physiological actions of a lysine-free, arginine-rich formula to treat glutaryl-coa dehydrogenase deficiency: Focus on cerebral amino acid influx. *Mol Genet Metab* **104**: 93-106.

Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, Botto LD, Pasquali M, Longo N (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* **106**: 430-8.

#### Evidenzniveau 2-

Couce ML, López-Suárez O, Bóveda MD, et al (2013) A Glutaric aciduria type I: Outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol* **17**: 383-389.

Georgiou T, Nicolaidou P, Hadjichristou A, et al (2014) Molecular analysis of cyprriot patients with glutaric aciduria type I: Identification of two novel mutations. *Clin Biochem* **47**: 1300-1305.

Moore T, Le A, Cowan TM (2012) An improved LC-MS/MS method for the detection of classic and low excretor glutaric acidemia type 1. *J Inherit Metab Dis* **35**: 431-435.

Mushimoto Y, Fukuda S, Hasegawa Y, et al (2011) Clinical and molecular investigation of 19 Japanese cases of glutaric acidemia type 1. *Mol Genet Metab* **102**: 343-348.

Pfeil J, Listl S, Hoffmann GF, Kölker S, Lindner M, Burgard P (2013) Newborn screening by tandem mass spectrometry for glutaric aciduria type 1: A cost-effectiveness analysis. *Orphanet J Rare Dis* **8**: 167.

Radha Rama Devi A, Ramesh VA, Nagarajaram HA, Satish SP, Jayanthi U, Lingappa L (2016) Spectrum of mutations in glutaryl-coa dehydrogenase gene in glutaric aciduria type I - study from South India. *Brain Dev* **38**: 54-60.

#### Evidenzniveau 3

Al-Dirbashi OY, Jacob M, Al-Amoudi M, et al (2005) Quantification of glutaric and 3-hydroxyglutaric acids in urine of glutaric acidemia type I patients by HPLC with intramolecular excimer-forming fluorescence derivatization. *Clin Chim Acta* **359**: 179-188.

Baric I, Wagner L, Feyh P, Liesert M, Buckel W, Hoffmann GF (1999) Sensitivity of free and total glutaric and 3-hydroxyglutaric acid measurement by stable isotope dilution assays for the diagnosis of glutaric aciduria type I. *J Inherit Metab Dis* **22**: 867-882.

Baradaran M, Galehdari H, Aminzadeh M, Azizi Malmiri R, Tangestani R, Karimi Z (2012) Molecular determination of glutaric aciduria type I in individuals from southwest Iran. *Arch Iran Med* **17**: 629-632.

Bross P, Frederiksen JB, Bie AS, et al (2012) Heterozygosity for an in-frame deletion causes glutaryl-coa dehydrogenase deficiency in a patient detected by newborn screening: Investigation of the effect of the mutant allele. *J Inherit Metab Dis* **35**: 787-796.

Christensen E (1983) Improved assay of glutaryl-CoA dehydrogenase in cultured cells and liver: application to glutaric aciduria type I. *Clin Chim Acta* **129**: 91-97.

Estrella J, Wilcken B, Carpenter K, Bhattacharya K, Tchan M, Wiley V (2014) Expanded newborn screening in New South Wales: missed cases. *J Inherit Metab Dis* **37**: 881-7.

Goodman SI, Stein DE, Schlesinger S, et al (1998) Glutaryl-CoA dehydrogenase mutations in glutaric acidemia (Type I): Review and report of thirty novel mutations. *Hum Mutat* **12**: 141-144.

Lee CS, Chien YH, Peng SF, et al (2013) Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening. *Metab Brain Dis* **28**: 61-67.

Shigematsu Y, Hata I, Tanaka Y, et al (2005) Stable-isotope dilution gas chromatography-mass spectrometric measurement of 3-hydroxyglutaric acid, glutaric acid and related metabolites in body fluids of patients with glutaric aciduria type 1 found in newborn screening. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **823**: 7-12.

Yang L, Yin H, Yang R, Huang X (2011) Diagnosis, treatment and outcome of glutaric aciduria type I in Zhejiang Province China. *Med Sci Monit* **17**: PH55-59.

Zschocke J, Quak E, Guldberg P, Hoffmann GF (2000) Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet* **37**: 177-181.

**Empfehlung 3.** Bei klinisch, neuroradiologisch oder biochemisch begründetem Verdacht **soll** die gezielte Diagnostik durchgeführt werden. Hierzu gehören die quantitative Bestimmung der Konzentrationen von 3-Hydroxyglutarsäure und Glutarsäure im Urin oder im Blut, sowie bei auffälligem Befund die molekulargenetische Analyse des *GCDH*-Gens und/oder die GCDH-Enzymanalytik, siehe **Abb. 1 (starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A)**.

<b>Empfehlung 3</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	1+ bis 4 (hoch bis mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Hoch
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken. Die Diagnosestellung durch die gezielte Diagnostik und dadurch mögliche Einleitung der Therapie kann durch Vermeidung der Entstehung möglicher Komplikationen kosteneffektiv sein.
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (24/24)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Zahlreiche Studien sowie eine Meta-Analyse beschreiben Patienten (Kinder, Jugendliche sowie Erwachsene), die erst nach dem Auftreten irreversibler neurologischer Symptome diagnostiziert wurden und ein schlechtes neurologisches Outcome aufweisen. Der Therapieeffekt bei symptomatischen Patienten ist gering, wenn auch über ein vereinzelt Ansprechen berichtet wurde. Demgegenüber ist die Implementierung der Glutarazidurie Typ 1 in das Neugeborenen-Screening-Programm mit einem positiven Effekt auf das klinische Behandlungsergebnis verbunden. Der Therapieeffekt ist bei asymptomatischen Patienten am deutlichsten ausgeprägt. Die Priorität des Problems sowie die klinische Relevanz werden als hoch eingeschätzt, zudem ist die Konsistenz der Evidenz hoch. Ebenso liegt eine hohe Patientenpräferenz vor. Der Nutzen für den Patienten durch die Diagnosestellung und eingeleitete Therapie überwiegt eindeutig den Schaden. Der starke Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen. Die dargestellte Empfehlung und der diagnostische Algorithmus ( <b>Abb. 1</b> ) entsprechen den derzeitigen Abläufen in den an der Erstellung der Leitlinie beteiligten Zentren. Charakteristische neuroradiologische Veränderungen sind tabellarisch in <b>Anhang 2 (Haupttext)</b> zusammengefasst.

## Literatur

### Evidenzniveau 1+

Boy N, Mengler K, Heringer-Seifert J, Hoffmann GF, Garbade SF, Kolker S (2021) Impact of newborn screening and quality of therapy on the neurological outcome in glutaric aciduria type 1: a meta-analysis. *Genet Med* **23**: 13-21.

### Evidenzniveau 2++

Boy N, Mengler K, Thimm E, et al (2018) Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* **83**: 970-979.

### Evidenzniveau 2+

Boy N, Mohr A, Garbade SF et al (2021) Subdural hematoma in glutaric aciduria type 1: High excretors are prone to incidental SDH despite newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. doi: 10.1002/jimd.12436. Online ahead of print.

Garbade SF, Greenberg CR, Demirkol M et al (2014) Unravelling the complex MRI pattern in glutaric aciduria type I using statistical models—a cohort study in 180 patients. *J Inherit Metab Dis* **37**: 763-773.

Kölker S, Cazorla AG, Valayannopoulos V et al (2015a) The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis* **38**: 1041-57.

- Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB et al (2015b) The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis* **38**: 1059-74.
- Strauss KA, Williams KB, Carson VJ, et al (2020) Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades. *Mol Genet Metab* **131**: 325-340.
- Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, Botto LD, Pasquali M, Longo N (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* **106**: 430-8.

#### Evidenzniveau 2-

- Boy N, Heringer J, Brackmann R, et al (2017) Extrastriatal changes in patients with late-onset glutaric aciduria type I highlight the risk of long-term neurotoxicity. *Orphanet J Rare Dis* **12**:77.
- Couce ML, López-Suárez O, Bóveda MD, et al (2013) A Glutaric aciduria type I: Outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol* **17**: 383-389.
- Georgiou T, Nicolaidou P, Hadjichristou A, et al (2014) Molecular analysis of cypriot patients with glutaric aciduria type I: Identification of two novel mutations. *Clin Biochem* **47**: 1300-1305.
- Gokmen-Ozel H, MacDonald A, Daly A, et al (2012) Dietary practices in glutaric aciduria type 1 over 16 years. *J Hum Nutr Diet* **25**: 514-519.
- Mohammad SA, Abdelkhalik HS, Ahmed KA, Zaki OK (2015) Glutaric aciduria type 1: Neuroimaging features with clinical correlation. *Pediatr Radiol* **45**: 1696-1705.
- Mushimoto Y, Fukuda S, Hasegawa Y, et al (2011) Clinical and molecular investigation of 19 Japanese cases of glutaric acidemia type 1. *Mol Genet Metab* **102**: 343-348.
- Wang Q, Li X, Ding Y, Liu Y, Song J, Yang Y (2014). Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type 1. *Brain Dev* **36**: 813-822.
- Zaki OK, Elabd HS, Ragheb SG, Ghoraba DA, Elghawaby AE (2014) Demographic and clinical features of glutaric acidemia type 1; a high frequency among isolates in Upper Egypt. *Egypt J Med Hum Gen* **15**: 187–192.

#### Evidenzniveau 3

- Al-Dirbashi OY, Jacob M, Al-Amoudi M, et al (2005) Quantification of glutaric and 3-hydroxyglutaric acids in urine of glutaric acidemia type I patients by HPLC with intramolecular excimer-forming fluorescence derivatization. *Clin Chim Acta* **359**: 179-188.
- Al-Dirbashi OY, Kölker S, Ng D, et al (2011) Diagnosis of glutaric aciduria type 1 by measuring 3-hydroxyglutaric acid in dried urine spots by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* **34**: 173-80.
- Badve MS, Bhuta S, McGill J (2015) Rare presentation of a treatable disorder: Glutaric aciduria type 1. *N Z Med J* **128**: 61-64.
- Baric I, Wagner L, Feyh P, Liesert M, Buckel W, Hoffmann GF (1999) Sensitivity of free and total glutaric and 3-hydroxyglutaric acid measurement by stable isotope dilution assays for the diagnosis of glutaric aciduria type I. *J Inherit Metab Dis* **22**: 867-882.
- Fraidakis MJ, Liadinoti C, Stefanis L, et al (2015) Rare late-onset presentation of glutaric aciduria type I in a 16-year-old woman with a novel *gcdh* mutation. *JIMD Rep* **1**: 85-92.
- Goodman SI, Stein DE, Schlesinger S, et al (1998) Glutaryl-CoA dehydrogenase mutations in glutaric acidemia (Type I): Review and report of thirty novel mutations. *Hum Mutat* **12**: 141-144.
- Gupta N, Singh PK, Kumar M, et al (2015) Glutaric acidemia type 1-clinico-molecular profile and novel mutations in *gcdh* gene in Indian patients. *JIMD Rep* **21**: 45-55.
- Herskovitz M, Goldsher D, Sela BA, Mandel H (2013) Subependymal mass lesions and peripheral polyneuropathy in adult-onset glutaric aciduria type I. *Neurology* **81**: 849-850.
- Jamuar SS, Newton SA, Prabhu SP, et al (2012) Rhabdomyolysis, acute renal failure, and cardiac arrest secondary to status dystonicus in a child with glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* **106**: 488-490.
- Kamate M, Patil V, Chetal V, Darak P, Hattiholi V (2012) Glutaric aciduria type I: A treatable neurometabolic disorder. *Ann Indian Acad Neurol* **15**: 31-34.
- Ma J, Tan L, Chen S (2013) A case of choreoathetosis due to glutaric aciduria type 1. *Mov Disord* **28**: 1808.
- Marti-Masso JF, Ruiz-Martínez J, Makarov V, et al (2012) Exome sequencing identifies GCDH (glutaryl-CoA dehydrogenase) mutations as a cause of a progressive form of early-onset generalized dystonia. *Hum Genet* **131**: 435–442.
- Pierson TM, Nezhad M, Tremblay MA, et al (2015) Adult-onset glutaric aciduria type I presenting with white matter abnormalities and subependymal nodules. *Neurogenetics* **16**: 325-328.
- Shigematsu Y, Hata I, Tanaka Y, et al (2005) Stable-isotope dilution gas chromatography-mass spectrometric measurement of 3-hydroxyglutaric acid, glutaric acid and related metabolites in body fluids of patients with glutaric aciduria type 1 found in newborn screening. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **823**: 7-12.
- Tortorelli S, Hahn SH, Cowan TM, Brewster TG, Rinaldo P, Matern D (2005) The urinary excretion of glutarylcarnitine is an informative tool in the biochemical diagnosis of glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* **84**: 137-143.
- Zielonka M, Braun K, Bengel A, Seitz A, Kölker S, Boy N (2015) Severe acute subdural hemorrhage in a patient with glutaric aciduria type I after minor head trauma: A case report. *J Child Neurol* **30**: 1065-1069.
- Zschocke J, Quak E, Guldberg P, Hoffmann GF (2000) Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet* **37**: 177-181.

#### Evidenzniveau 4

Vester ME, Bilo RA, Karst WA, Daams JG, Duijst WL, van Rijn RR (2015) Subdural hematomas: Glutaric aciduria type 1 or abusive head trauma? A systematic review. *Forensic Sci Med Pathol* **11**: 405-415.

**Empfehlung 4.** Bei Kindern mit subduralen Blutungen/Hydromen (sog. Flüssigkeitskollektionen) in Kombination mit weiteren charakteristischen neuroradiologischen Veränderungen (insbesondere frontotemporaler Hypoplasie mit Erweiterung der Liquorräume anterior temporal und in der Fissura Sylvii, siehe Auflistung in **Anhang 2**) soll die gezielte Diagnostik entsprechend dem Algorithmus in **Abb. 1** durchgeführt werden (**starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A**).

<b>Empfehlung 4</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2+ bis 4 (mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Mäßig
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte</b>	Hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Aus ethischer Sicht sollte bei dieser klinischen Fragestellung immer eine diagnostische Abklärung erfolgen.
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (24/24)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	<p>Mehrere einzelne Fallberichte zeigen, dass die Glutarazidurie Typ 1 mit einer nicht-akzidentellen Kopfverletzung (Schütteltrauma) verwechselt werden kann (<i>et vice versa</i>). Eine Differenzierung dieser beiden Entitäten hat eine medizinische und forensische Bedeutung. Allerdings zeigen sich bei einer Glutarazidurie Typ 1 zusätzliche charakteristische neuroradiologische Veränderungen (Vester et al. 2016; Boy et al. 2021). In solchen Fällen sollte stets eine diagnostische Abklärung erfolgen. Systematische Studien (oder Einzelfallberichte) zur Prävalenz einer Glutarazidurie Typ 1 bei Kindern mit <i>isoliertem</i> Subaralhämatom liegen nicht vor. Das Problem weist eine hohe Priorität und klinische Relevanz auf. Für den Patienten überwiegt der Nutzen eindeutig den Schaden. Der starke Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.</p> <p>Ein neues <b>Statement 1</b> wurde zudem ergänzt, siehe Haupttext.</p> <p>Charakteristische Veränderungen im MRT sind in <b>Anhang 2</b> (Haupttext) aufgeführt.</p>

## Literatur

### Evidenzniveau 2+

Boy N, Mohr A, Garbade SF, et al (2021) Subdural hematoma in glutaric aciduria type 1: High excreters are prone to incidental SDH despite newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. doi: 10.1002/jimd.12436. Online ahead of print.

Garbade SF, Greenberg CR, Demirkol M, et al (2014) Unravelling the complex MRI pattern in glutaric aciduria type I using statistical models—a cohort study in 180 patients. *J Inherit Metab Dis* **37**:763-773.

Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH (2003) Type I glutaric aciduria, part 1: Natural history of 77 patients. *Am J Med Genet* **121C**: 38-52.

### Evidenzniveau 2-

Vester ME, Visser G, Wijburg FA, van Spronsen FJ, Williams M, van Rijn RR (2016) Occurrence of subdural hematomas in Dutch glutaric aciduria type 1 patients. *Eur J Pediatr* **175**: 1001-1006.

### Evidenzniveau 3

Brismar J and Ozand PT (1995) CT and MR of the brain in glutaric acidemia type I: a review of 59 published cases and a report of 5 new patients. *Am J Neuroradiol* **16**: 675-683.

Carman KB, Aydogdu SD, Yakut A, Yazar C (2012) Glutaric aciduria type 1 presenting as subdural haematoma. *J Paediatr Child Health* **48**: 712.

Hald JK, Nakstad PH, Skjeldal OH, Stromme P (1991) Bilateral arachnoid cysts of the temporal fossa in four children with glutaric aciduria type I. *Am J Neuroradiol* **12**: 407-409.

Hartley LM, Khwaja OS, Verity CM (2000) Glutaric aciduria type 1 and nonaccidental head injury. *Pediatrics* **107**: 174-175.

Jamjoom ZA, Okamoto E, Jamjoom AH, al-Hajery O, Abu-Melha A (1995) Bilateral arachnoid cysts of the sylvian region in female siblings with glutaric aciduria type I. Report of two cases. *J Neurosurg* **82**: 1078-1081.

Köhler M, Hoffmann GF (1998) Subdural haematoma in a child with glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* **28**: 582.

Lütcherath V, Waaler PE, Jellum E, Wester K (2000) Children with bilateral temporal arachnoid cysts may have glutaric aciduria type 1 (GAT1); operation without knowing that may be harmful. *Acta Neurochir (Wien)* **142**: 1025-1030.

Martinez-Lage JF, Casas C, Fernandez MA, Puche A, Rodriguez Costa T, Poza M (1994) Macrocephaly, dystonia, and bilateral temporal arachnoid cysts : glutaric aciduria type 1. *Childs Nerv Syst* **10**: 198-203.

Morris AAM, Hoffmann GF, Naughten ER, Monavari AA, Collins JE, Leonard JV (1999) Glutaric aciduria and suspected child abuse. *Arch Dis Child* **80**: 404-405.

Twomey EL, Naughten ER, Donoghue VB, Ryan S (2003) Neuroimaging findings in glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* **33**: 823-830.

Woelfle J, Kreft B, Emons D, et al (1996) Subdural hematoma and glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* **26**: 779-781.

#### Evidenzniveau 4

Vester ME, Bilo RA, Karst WA, Daams JG, Duijst WL, van Rijn RR (2015) Subdural hematomas: Glutaric aciduria type 1 or abusive head trauma? A systematic review. *Forensic Sci Med Pathol* **11**: 405-415.

**Statement 1:** Zum Vorliegen einer Glutarazidurie Typ 1 bei Individuen mit *isoliert* vorliegenden subduralen Blutungen/Hydromen existieren weder systematische Untersuchungen noch Einzelfallberichte.

Ergänzendes Statement zu **Empfehlung 4**.

**Empfehlung 5.** Bei positivem (auffälligem) Befund im Neugeborenencreening, jedoch negativer (unauffälliger) Konfirmationsdiagnostik des Kindes, **kann** dessen Mutter darüber aufgeklärt werden, dass der auffällige Screeningbefund möglicherweise durch eine bei der Mutter selbst vorliegenden Glutarazidurie Typ 1 bedingt ist und durch eine gezielte Diagnostik weiterführend untersucht werden kann (siehe **Abb. 1; offene Empfehlung, Empfehlungsgrad 0**).

<b>Empfehlung 5</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2++ bis 3 (mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Mäßig / schwach
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Niedrig; nur Einzelfallberichte, keine Langzeit-Untersuchungen
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte</b>	Unklar
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Wünschenswerte > unerwünschte Wirkung, insgesamt aber nicht eindeutig (insbesondere die Therapie-Effekte sind bei spät diagnostizierten Patienten nicht systematisch untersucht worden)
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Vorhanden
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Das NGS soll nicht Mütter screenen, d.h. dies muss gemeinsam erörtert werden.
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Offene Empfehlung, Empfehlungsgrad 0
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (23/24, bei 1 Enthaltung)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Es liegen mittlerweile mehrere Einzelfallberichte und kleinere Fallserien vor, die von Müttern mit sog. „maternale Glutarazidurie Typ 1“ berichten. Die meisten dieser Patientinnen zeigen keine bzw. unspezifische neurologische Symptome (z.B. Kopfschmerzen). Es liegen keine Langzeituntersuchungen bzgl. der klinischen Relevanz der Diagnosedstellung für die Mütter vor. Zudem ist es nicht das Ziel des Neugeborenencreenings, betroffene Mütter zu identifizieren. Daher wird hier eine offene Empfehlung formuliert mit dem Ziel der individuellen Abwägung von Informationsbedarf, (psychischer) Belastung der Familie und Relevanz der Diagnose sowie möglichen Langzeitfolgen durch die Krankheit.

## Literatur

### Evidenzniveau 2++

Boy N, Mengler K, Thimm E, et al (2018) Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* **83**: 970-979.

### Evidenzniveau 2-

Boy N, Heringer J, Brackmann R, et al (2017) Extracerebral changes in patients with late-onset glutaric aciduria type I highlight the risk of long-term neurotoxicity. *Orphanet J Rare Dis* **12**: 77.

Crombez EA, Cederbaum SD, Spector E, et al (2008). Maternal glutaric acidemia, type I identified by newborn screening. *Mol Genet Metab* **94**: 132–134.

Lin Y, Wang W, Lin C, et al (2021) Biochemical and molecular features of Chinese patients with glutaric acidemia type 1 detected through newborn screening. *Orphanet J Rare Dis* **16**: 339.

Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, et al (2010) Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis*, **33**: S133-8.

### Evidenzniveau 3

Garcia P, Martins E, Diogo L, et al (2008) Outcome of three cases of untreated maternal glutaric aciduria type I. *Eur J Pediatr* **167**: 569–573.

Langendonk J, Roos J, Angus L, et al (2011). A series of pregnancies in women with inherited metabolic disease. *J Inherit Metab Dis* **35**: 419-24.

**Weitere Key Questions (Diagnostik) ohne Formulierung einer Empfehlung oder Statements, jeweils mit Erläuterungen im Langtext:**

**Key Question 1:** Ist eine zuverlässigere Identifizierung von Patienten mit *Low excretor*-Phänotyp möglich?

**Key Question 2:** Wie sollte das praktische Vorgehen nach leicht auffälligem Ergebnis im Neugeborenencreening und sehr milde veränderten/grenzwertigen organischen Säuren bis zum Erhalt der genetischen/enzymatischen Konfirmationsdiagnostik sein?

**Key Question 3:** Welche klinische Relevanz hat der Zustand der Heterozygotie?

**Key Question 4:** Welche klinischen Indikationen für eine selektive Diagnostik gibt es bei V.a. *late onset*-Verlaufsform (klinische Spätmanifestation)?

## Therapie

### Metabolische Basistherapie

**Empfehlung 6.** Die metabolische Basistherapie **soll** durch ein interdisziplinäres Team in einem spezialisierten Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung angeborener Stoffwechselstörungen eingeleitet und regelmäßig evaluiert werden (**starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A**).

<b>Empfehlung 6</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	1+ bis 2- (hoch bis moderat)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Mäßig
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken. Grundsätzlich sollte ein Patient mit einer seltenen Erkrankung von einem Spezialisten-Team auf diesem Gebiet betreut werden.
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (24/24)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	<p>Eine Studie (Heringer et al. 2010) konnte eindeutig belegen, dass die Wahl des Behandlungszentrums (d.h. Stoffwechselzentrum versus Klinik ohne Stoffwechselschwerpunkt) das neurologische Outcome entscheidend beeinflusst. Sowohl auf dieser Studie als auch der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe und der Patientenvertreterin basiert diese Empfehlung. Die klinische Relevanz ist sehr hoch. Die Erstellung von spezifischen, altersadaptierten Therapieplänen, die Schulung der Eltern und Patienten (z. B. in Diätfragen), die komplexe Verlaufsuntersuchung und die Gewährleistung einer 24h-Versorgung an 7 Tagen der Woche im Falle einer Notfallsituation setzen ein erfahrenes Team und die erforderliche Infrastruktur voraus, welche in vollem Umfang nur von einem Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung angeborener Stoffwechselstörungen gewährleistet werden kann. Dies liegt auch im Interesse der Patienten. Der Nutzen für den Patienten aus dieser Betreuung überwiegt eindeutig den Schaden. Die klinische Relevanz ist sehr hoch. Der starke Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.</p> <p>In späteren Analysen der prospektiven Verlaufsstudie (zuletzt Boy et al. 2018) wurde der Einfluss dieser Variable nicht erneut systematisch untersucht, auch aufgrund methodischer Schwierigkeiten in der statistischen Analyse (Patienten, die in unterschiedlichen Einrichtungen je nach klinischer Situation betreut werden, z.B. Notfallsituation und Dauerbehandlung in verschiedenen Krankenhäusern).</p> <p>Der Terminus „regelmäßig evaluiert“ kann explizit auch eine Mitbetreuung in einer anderen Einrichtung beinhalten, z.B. in einer Notfallsituation.</p>

#### Literatur

##### Evidenzniveau 1+

Boy N, Mengler K, Heringer-Seifert J, Hoffmann GF, Garbade SF, Kolker S (2021) Impact of newborn screening and quality of therapy on the neurological outcome in glutaric aciduria type 1: a meta-analysis. *Genet Med* **23**: 13-21.

##### Evidenzniveau 2++

Heringer J, Boy SPN, Ensenaer R, et al (2010) Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol* **68**: 743-752.

Boy N, Mengler K, Thimm E, et al (2018) Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* **83**: 970-979.

#### Evidenzniveau 2-

Mhanni A, Aylward N, Boy N, Martin B, Sharma A, Rockman-Greenberg C (2020) Outcome of the Glutaric aciduria type 1 (GA1) newborn screening program in Manitoba: 1980 – 2020. *Mol Genet Metab Rep* **25**: 100666.

#### Evidenzniveau 4

Müller E, Kölker S (2004) Reduction of lysine intake while avoiding malnutrition – major goals and major problems in dietary treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* **27**: 903-910.

Yannicelli S, Rohr F, Warman FL (1994) Nutrition support for glutaric acidemia type I. *J Am Diet Assoc* **94**: 183-191.

**Empfehlung 7.** Eine lysinarme Diät **soll** bis zum vollendeten 6. Lebensjahr durchgeführt werden. Für die Gewährleistung einer ausreichenden Proteinversorgung **sollen** Aminosäuremischungen eingesetzt werden, die Lysin-frei, Tryptophan-reduziert, und Arginin-angereichert sind (**starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A**).

<b>Empfehlung 7</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	1+ bis 2+ (hoch bis moderat)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Hoch
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden. Die empfohlene Diät fördert altersgemäße Entwicklung und Wachstum.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	I.d.R. gute Akzeptanz der Ernährungstherapie durch die Eltern, hohe Präferenz für die Patienten
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken. Die Therapie kann neurologische Folgeschäden und damit verbundene Kosten bei einem Großteil der Patienten verhindern. Sie verhindert zudem das Auftreten einer Malnutrition in der sensiblen, frühen Wachstumsphase mit den daraus resultierenden gesundheitlichen Problemen.
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (24/24)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Der Evidenzgrad sowie die Konsistenz der Evidenz für den positiven Effekt der metabolischen Basistherapie auf das klinische Behandlungsergebnis sind sehr hoch und durch zahlreiche Studien sowie eine aktuelle Meta-Analyse (Boy et al. 2021) bestätigt. Die Therapiequalität stellt bei der Glutarazidurie Typ 1 den stärksten Einflussfaktor auf das neurologische Outcome dar. Die konsequente Einhaltung der Basistherapie-Empfehlungen ist dabei mit dem besten neurologischen Behandlungsergebnis assoziiert. Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden, da bei den allermeisten Patienten schwerwiegende, irreversible neurologische Symptome durch die Behandlung vermieden werden können. Der Hauptrisikozzeitraum für die Entwicklung akuter enzephalopathischer Krisen liegt zwischen drei und 36 Monaten. Die Manifestation einer klinisch meist mildereren, sog. <i>insidious onset</i> Dystonie, welche durch Abweichungen von der empfohlenen Diätbehandlung verursacht werden kann, ist allerdings bis zum 5. Lebensjahr beschrieben. Die Diät wird von den Familien i.d.R. gut akzeptiert, die Machbarkeit ist gut. Das körperliche Wachstum unter Diätbehandlung verläuft altersentsprechend, sofern keine schweren neurologischen Symptome entstehen. Die Verhinderung neurologischer Folgeschäden durch die diätetische Behandlung ist zudem kosteneffektiv. Die Anwendbarkeit ist gut. Der starke Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.

## Literatur

### Evidenzniveau 1+

Boy N, Mengler K, Heringer-Seifert J, Hoffmann GF, Garbade SF, Kolker S (2021) Impact of newborn screening and quality of therapy on the neurological outcome in glutaric aciduria type 1: a meta-analysis. *Genet Med* **23**: 13-21.

### Evidenzniveau 2++

Boy N, Mengler K, Thimm E, et al (2018) Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* **83**: 970-979.

Heringer J, Boy SPN, Ensenauer R, et al (2010) Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol* **68**: 743-752.

Märtner EMC, Maier EM, Mengler K, et al (2021) Impact of interventional and non-interventional variables on anthropometric long-term development in glutaric aciduria type 1: A national prospective multi-centre study. *J Inherit Metab Dis* **44**: 629-638.

### Evidenzniveau 2+

- Boy N, Haege G, Heringer J, et al (2013) Low lysine diet in glutaric aciduria type I-effect on anthropometric and biochemical follow-up parameters. *J Inherit Metab Dis* **36**: 525-533.
- Kölker S, Garbade S, Greenberg CR, et al (2006) Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* **59**: 840-847.
- Kölker S, Garbade SF, Boy N, et al (2007) Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by neonatal screening in Germany. *Pediatr Res* **62**:353-362.
- Kölker S, Boy SP, Heringer J, et al (2012) Complementary dietary treatment using lysine-free, arginine-fortified amino acid supplements in glutaric aciduria type I - a decade of experience. *Mol Genet Metab* **107**: 72-80.
- Strauss KA, Brumbaugh J, Duffy A, et al (2011) Safety, efficacy and physiological actions of a lysine-free, arginine-rich formula to treat glutaryl-coa dehydrogenase deficiency: Focus on cerebral amino acid influx. *Mol Genet Metab* **104**: 93-106.
- Strauss KA, Williams KB, Carson VJ, et al (2020) Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades. *Mol Genet Metab* **131**: 325-340.
- Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, Botto LD, Pasquali M, Longo N (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* **106**: 430-8.

#### Evidenzniveau 2-

- Couce ML, López-Suárez O, Bóveda MD, et al (2013) A Glutaric aciduria type I: Outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol* **17**: 383-389.
- Gokmen-Ozel H, MacDonald A, Daly A, et al (2012) Dietary practices in glutaric aciduria type 1 over 16 years. *J Hum Nutr Diet* **25**: 514-519.
- Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB, et al (1996) Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* **27**: 115-123.
- Mushimoto Y, Fukuda S, Hasegawa Y, et al (2011) Clinical and molecular investigation of 19 Japanese cases of glutaric acidemia type 1. *Mol Genet Metab* **102**: 343-348.
- Naughten ER, Mayne PD, Monavari AA, et al (2004) Glutaric Aciduria Type I, Outcome in the Republic of Ireland. *J Inherit Metab Dis* **27**: 917-920.
- Radha Rama Devi A, Ramesh VA, Nagarajaram HA, Satish SP, Jayanthi U, Lingappa L (2016) Spectrum of mutations in glutaryl-coa dehydrogenase gene in glutaric aciduria type I - study from South India. *Brain Dev* **38**: 54-60.

#### Evidenzniveau 3

- Badve MS, Bhuta S, McGill J (2015) Rare presentation of a treatable disorder: Glutaric aciduria type 1. *N Z Med J* **128**: 61-64.
- Fraidakis MJ, Liadinioti C, Stefanis L, et al (2015) Rare late-onset presentation of glutaric aciduria type i in a 16-year-old woman with a novel gcdh mutation. *JIMD Rep* **1**: 85-92.
- Gupta N, Singh PK, Kumar M, et al (2015) Glutaric acidemia type 1-clinico-molecular profile and novel mutations in gcdh gene in Indian patients. *JIMD Rep* **21**: 45-55.
- Hoffmann GF, Trefz FK, Barth PG, et al (1991) Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: A distinct encephalopathy. *Pediatrics* **88**: 1194-1203.
- Kamate M, Patil V, Chetal V, Darak P, Hattiholi V (2012) Glutaric aciduria type I: A treatable neurometabolic disorder. *Ann Indian Acad Neurol* **15**: 31-34.
- Lee CS, Chien YH, Peng SF, et al (2013) Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening. *Metab Brain Dis* **28**: 61-67.

#### Evidenzniveau 4

- Müller E, Kölker S (2004) Reduction of lysine intake while avoiding malnutrition – major goals and major problems in dietary treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* **27**: 903-910.
- Yannicelli S, Rohr F, Warman FL (1994) Nutrition support for glutaric acidemia type I. *J Am Diet Assoc* **94**: 183-191.

**Empfehlung 8.** Nach dem vollendeten 6. Lebensjahr **solte** eine altersadaptierte, proteinkontrollierte Ernährung nach „optimaler Mischkost“ durchgeführt und ein exzessiver Konsum von Lebensmitteln mit hohem Lysingehalt vermieden werden. Die Proteinzufuhr **solte** sich an den Empfehlungen für die altersabhängige Mindestzufuhr orientieren. Die Übergangsphase **solte** durch eine spezifische Diätberatung durch eine Ernährungsfachkraft begleitet und unterstützt werden (**Empfehlung, Empfehlungsgrad B**).

<b>Empfehlung 8</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2++ bis 3 (hoch bis mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Mäßig
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Nutzen überwiegt wahrscheinlich den Schaden (weniger eindeutig; Langzeitverlauf noch unklar)
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz für die Patienten
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Empfehlung, Empfehlungsgrad B
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (23/24, bei 1 Enthaltung)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	<p>Im Vergleich zur letzten Revision gibt es einige neue Studien, die den klinischen Langzeitverlauf weiter untersucht haben. Der klinische und neuroradiologische Effekt sowie auch die erforderliche Intensität der Diätbehandlung im Zeitraum ab dem 7. Lebensjahr sind allerdings weiterhin nicht eindeutig verstanden. Eine Studie (Märtner et al. 2021) zeigte, dass der anthropometrische Verlauf unter proteinkontrollierter Ernährung bis ins Erwachsenenalter altersentsprechend verläuft, und dass die Patienten keine neuen neurologischen Symptome (Bewegungsstörungen, feinmotorische Symptome) entwickelten. Eine weitere Studie (Strauss et al. 2020) berichtete über 60 früh diagnostizierte und behandelte Patienten mit lysinarmen Diätbehandlung bis zum Alter von zwei Jahren und dann „abnehmender Diät-Adhärenz von nur 12% bis zum Alter von sieben Jahren“, die als „symptomfrei“ beschrieben werden; die Studie beinhaltet aber keine detaillierte neurologische Charakterisierung der Patienten.</p> <p>Auf Grundlage der verfügbaren Evidenz und klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe besteht derzeit keine Grundlage, die aktuell bestehende Empfehlung, d. h. proteinkontrollierte Ernährung (in Anlehnung an die Safe values) zu ändern. Es ist daher weiterhin nach dem 6. Lebensjahr eine Fortsetzung der Diätbehandlung auf der Grundlage eines weniger strikten Protokolls zu empfehlen, da (1) der klinische Langzeitverlauf ungewiss ist, (2) extra-neurologische (renale) Manifestationen mit Beginn im Schulalter beschrieben sind, (3) extrastriatale Veränderungen im ZNS progredient verlaufen, als Ausdruck chronischer Neurotoxizität, (4) bei mittlerweile drei Patienten maligne ZNS-Tumoren beschrieben wurden (allerdings bislang nicht geklärt kausaler Zusammenhang), (5) bei einzelnen erwachsenen (spät diagnostizierten) Patienten Symptome wie Polyneuropathie und Demenz beschrieben sind.</p> <p>Die praktische Umsetzung der Diätmaßnahmen ab dem 7. Lebensjahr ist variabel (Bernstein et al. 2020). Der Übergang von der streng lysinarmen zur liberalisierten Diät geht jedoch nicht mit einem nachweislichen Gesundheitsrisiko für die betroffenen Kinder und Jugendlichen einher (Strauss et al. 2020, Märtner et al. 2021). Wichtig ist eine Diätberatung und Begleitung in der Übergangsphase und der Zeit danach, da dies eine schwierige Phase mit dem Risiko der Fehlernährung darstellt.</p> <p>Die <i>strenge</i> lysinarme Behandlung kann nach heutigem Kenntnisstand in diesem Alter beendet werden, da (1) ab dem 7. Lebensjahr keine neuen striatalen Veränderungen mehr beschrieben wurden, (2) die klinische Bedeutung der progredienten extrastriatalen Veränderungen unklar ist, und diese zudem auch bei früh behandelten Patienten regelmäßig sichtbar sind (3) die renale Manifestation unabhängig von der Behandlung ist.</p>

	<p><i>Therapiestratifizierung auf Grundlage des biochemischen Phänotyps:</i>  Einige Studien haben zwar neuroradiologische (z.B. subependymale Noduli, Veränderungen der weißen Substanz) und klinische (kognitives Leistungsniveau) Unterschiede zwischen High Excretor- und Low Excretor-Patienten gezeigt. Keine Arbeit konnte jedoch bislang eine Therapieabhängigkeit dieser Veränderungen belegen. Daher sollten weiterhin alle Patienten die gleiche diätetische Behandlung erhalten. Es gibt keine Grundlage für eine Fortsetzung der strengen lysinarmen Diät für High Excretor-Patienten ab dem 7. Lebensjahr.</p> <p>Der Evidenzgrad ist insgesamt niedrig bis moderat, der Nutzen für den Patienten überwiegt (wahrscheinlich) den Schaden. Der abgeschwächte Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.</p>
--	---

## Literatur

### Evidenzniveau 2++

Märtner EMC, Maier EM, Mengler K, et al. (2021) Impact of interventional and non-interventional variables on anthropometric long-term development in glutaric aciduria type 1: A national prospective multi-centre study. *J Inherit Metab Dis* **44**: 629-638.

### Evidenzniveau 2+

Kölker S, Garbade S, Greenberg CR, et al (2006) Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* **59**: 840-847.

Strauss KA, Williams KB, Carson VJ, et al (2020) Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades. *Mol Genet Metab* **131**: 325-340.

### Evidenzniveau 2-

Couce ML, López-Suárez O, Bóveda MD, et al (2013) A Glutaric aciduria type I: Outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol* **17**: 383-389.

Gokmen-Ozel H, MacDonald A, Daly A, et al (2012) Dietary practices in glutaric aciduria type 1 over 16 years. *J Hum Nutr Diet* **25**: 514-519.

### Evidenzniveau 3

Badve MS, Bhuta S, McGill J (2015) Rare presentation of a treatable disorder: Glutaric aciduria type 1. *N Z Med J* **128**: 61-64.

Bernstein LE, Coughlin CR, Drumm M, Yannicelli S, Rohr F. Inconsistencies in the Nutrition Management of Glutaric Aciduria Type 1: An International Survey (2020) *Nutrients* **12**: 3162.

Fraidakis MJ, Liadinioti C, Stefanis L, et al (2015) Rare late-onset presentation of glutaric aciduria type i in a 16-year-old woman with a novel gcdh mutation. *JIMD Rep* **1**: 85-92.

Ma J, Tan L, Chen S (2013) A case of choreoathetosis due to glutaric aciduria type 1. *Mov Disord* **28**: 1808.

**Empfehlung 9.** Für die Gabe von L-Arginin als Einzelaminosäure im Rahmen der Basis- und der Notfalltherapie *zusätzlich* zur Zufuhr über natürliche Nahrungsmittel und Aminosäuremischungen gibt es keinen nachgewiesenen Nutzen. Daher **kann** auf die zusätzliche Gabe von L-Arginin verzichtet werden (**offene Empfehlung, Empfehlungsgrad 0**).

<b>Empfehlung 9</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2+ bis 2- (mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Mittel bis hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Mäßig, aber Effekt des Arginins nicht getrennt von Aminosäuremischung zu bewerten
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte</b>	Hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Nutzen/Risiko Verhältnis unklar; ein Zusatznutzen einer oralen/ intravenösen Supplementation von Arginin ist nicht belegt, zu erwartende Risiken und Nebenwirkungen vermutlich gering, aber möglich (z.B. Kopfschmerzen, arterielle Hypotension, Azidose).
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Akzeptanz mittel bis gut, wenn Nutzen klarer wäre
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Geringe Erhöhung der Therapiekosten
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Offene Empfehlung, Empfehlungsgrad 0
<b>Konsensstärke</b>	Mehrheitliche Zustimmung 15/24, bei 9 Enthaltungen
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Die Versorgung mit Arginin erfolgt im Rahmen der Diätbehandlung über natürliche Nahrungsmittel und (Arginin-angereicherte) Aminosäuremischungen. In einer großen Kohorte von Patienten mit Glutarazidurie Typ 1 sowie einer aktuellen Meta-Analyse (Boy et al. 2021) war eine Diät mit Lysinrestriktion und Gabe einer Lysin-freien, Arginin-angereicherten Aminosäuremischung (plus L-Carnitin-Supplementation und Notfallmanagement) einer Proteinrestriktion ohne Aminosäuren-Supplement (plus L-Carnitin-Supplementation plus Notfallmanagement) hinsichtlich Vermeidung von Bewegungsstörungen, Morbidität und Mortalität signifikant überlegen. Unklar bleibt, welche Effekte allein auf die Argininzufuhr zurückzuführen sind, und ab welcher Argininzufuhr ein etwaiger zusätzlicher protektiver Effekt zu erwarten wäre. Aktuelle und frühere Studien (Schmidt et al. 2020, Kölker et al. 2012) zeigen zudem, dass für einen additiven biochemischen Effekt auf die Reduktion der Lysinoxidation (=zusätzliche Absenkung der Glutarsäurebildung) extrem hohe (supraphysiologische) orale Arginindosen notwendig sind, was nicht der therapeutischen Dosis entspricht. Potentiell sind Nebenwirkungen wie Azidose oder arterielle Hypotension zu erwarten. Bewiesen sind weder Schäden noch Nutzen durch die Anwendung bzw. Nicht-Anwendung. Der Evidenzgrad ist niedrig bis mäßig. Aktuell gibt es keine eindeutige Evidenz für einen Nutzen einer zusätzlich zur Diätbehandlung durchgeführten Argininsupplementation als Einzelaminosäure. Daher kann auf eine zusätzliche Arginin-Gabe verzichtet werden.

## Literatur

### Evidenzniveau 2+

- Kölker S, Boy SP, Heringer J, et al (2012) Complementary dietary treatment using lysine-free, arginine-fortified amino acid supplements in glutaric aciduria type I - a decade of experience. *Mol Genet Metab* **107**: 72-80.
- Strauss KA, Brumbaugh J, Duffy A, et al (2011) Safety, efficacy and physiological actions of a lysine-free, arginine-rich formula to treat glutaryl-coa dehydrogenase deficiency: Focus on cerebral amino acid influx. *Mol Genet Metab* **104**: 93-106.
- Strauss KA, Williams KB, Carson VJ, et al (2020) Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades. *Mol Genet Metab* **131**: 325-340.
- Fu X, Gao H, Tian F, et al (2014) Mechanistic effects of amino acids and glucose in a novel glutaric aciduria type 1 cell model. *PLoS one* **9**: e110181.

Sauer SW, Opp S, Hoffmann GF, Koeller DM, Okun JG, Kölker S (2011) Therapeutic modulation of cerebral L-lysine metabolism in a mouse model for glutaric aciduria type I. *Brain* **134**: 157-70.

**Evidenzniveau 2-**

Schmidt Z, Murthy G, Ennis M, Stockler-Ipsiroglu S, Elango R (2020) Impact of enteral arginine supplementation on lysine metabolism in humans: A proof-of-concept for lysine-related inborn errors of metabolism. *Journal of inherited metabolic disease* **43**: 952-959.

**Empfehlung 10.** L-Carnitin **sollte** lebenslang supplementiert werden. Die Konzentration des freien Carnitin im Plasma oder Trockenblut **sollte** im Referenzbereich liegen (**Empfehlung, Empfehlungsgrad B**).

<b>Empfehlung 10</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2++ bis 4 (mittel)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Mäßig
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Hoch. Den Teilnehmern sind dramatische Verläufe der Komplikationen eines sekundären Carnitinmangels bekannt.
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt den Schaden; mäßig evidenter Nutzen, geringe Nebenwirkungen.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hoch
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut. I.d.R. wird die Supplementierung gut toleriert. Nebenwirkungen (v.a. Fischgeruch) treten selten und erst bei hoher Dosierung auf.
<b>Empfehlungsgrad</b>	Empfehlung, Empfehlungsgrad B
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (24/24)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	<p>Die metabolische Basistherapie senkt nach heutigem Verständnis das Risiko für das Auftreten einer Dystonie bei früh diagnostizierten Patienten und senkt die Mortalität bei symptomatischen Patienten. Es gibt allerdings keine randomisierten, kontrollierten Studien, die die selektive Wirkung der Carnitinsupplementation auf den Krankheitsverlauf untersucht haben. Aktuell wurde in einer Arbeit der positive Effekt der Gabe von L-Carnitin auf Laborparameter für oxidativen Stress belegt (Guerreiro et al. 2018, 2019).</p> <p>Die Compliance der Patienten bzgl. der Carnitin-Supplementation ist in der nationalen Neugeborenen-Screening-Kohorte in Deutschland sehr gut (bis zum 6. Lebensjahr Einnahme von Carnitin bei 100% der Patienten; Boy et al. 2018).</p> <p>In den USA gibt es zunehmend Diskussionen über zu hohe Carnitinkonzentrationen. Die Dosis 100 mg/kgKG/d sollten daher als „Startdosis“ gegeben werden. Sobald sich der Carnitinspiegel im Referenzbereich befindet, kann eine Dosisreduktion erfolgen.</p> <p>Die Konsistenz der Evidenz ist mäßig. Die klinische Relevanz ist sehr hoch, den Teilnehmern sind dramatische Verläufe der Komplikationen eines sekundären Carnitinmangels (wie er bei einzelnen betroffenen Patienten beobachtet wurde) bekannt. Der Nutzen überwiegt den Schaden für den Patienten. Die Machbarkeit ist hoch, die Behandlung wird i.d.R. gut akzeptiert und toleriert. Der abgeschwächte Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.</p> <p>Bzgl. Carnitinmessung im Plasma vs. Trockenblut siehe <b>Empfehlung 19</b>.</p>

#### Literatur

##### Evidenzniveau 2++

Boy N, Mengler K, Thimm E, et al (2018) Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* **83**: 970-979.

Heringer J, Boy SPN, Ensenaer R, et al (2010) Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol* **68**: 743-752.

Märtner EMC, Maier EM, Mengler K, et al. (2021) Impact of interventional and non-interventional variables on anthropometric long-term development in glutaric aciduria type 1: A national prospective multi-centre study. *J Inherit Metab Dis* **44**: 629-638.

Nasser M, Javaheri H, Fedorowicz Z, Noorani Z (2009) Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD006659.

##### Evidenzniveau 2+

Boy N, Haege G, Heringer J, et al (2013) Low lysine diet in glutaric aciduria type I-effect on anthropometric and biochemical follow-up parameters. *J Inherit Metab Dis* **36**: 525-533.

- Kölker S, Garbade S, Greenberg CR, et al (2006) Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* **59**: 840-847.
- Kölker S, Garbade SF, Boy N, et al (2007) Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by neonatal screening in Germany. *Pediatr Res* **62**: 353-362.
- Strauss KA, Williams KB, Carson VJ, et al (2020) Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades. *Mol Genet Metab* **131**: 325-340.
- Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, et al (2003) Type I glutaric aciduria, part 1: Natural history of 77 patients. *Am J Med Genet* **121C**: 38-52.
- Strauss KA, Brumbaugh J, Duffy A, et al (2011) Safety, efficacy and physiological actions of a lysine-free, arginine-rich formula to treat glutaryl-coa dehydrogenase deficiency: Focus on cerebral amino acid influx. *Mol Genet Metab* **104**: 93-106.

#### Evidenzniveau 2-

- Bjugstad KB, Goodman SI, Freed CR (2000) Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical onset of glutaric aciduria type I. *J Pediatr* **137**: 681-686.
- Couce ML, López-Suárez O, Bóveda MD, et al (2013) A Glutaric aciduria type I: Outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol* **17**: 383-389.
- Guerreiro G, Amaral AU, Ribeiro RT, et al (2019) L-Carnitine prevents oxidative stress in striatum of glutaryl-CoA dehydrogenase deficient mice submitted to lysine overload. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* **1865**: 2420-2427.
- Guerreiro G, Faverzani J, Jacques CED, et al (2018) Oxidative damage in glutaric aciduria type I patients and the protective effects of L-carnitine treatment. *J Cell Biochem* **119**: 10021-10032.
- Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB, et al (1996) Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* **27**: 115-123.
- Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, Botto LD, Pasquali M, Longo N (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* **106**: 430-8.
- Wang Q, Li X, Ding Y, Liu Y, Song J, Yang Y (2014) Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type 1. *Brain Dev* **36**: 813-822.

#### Evidenzniveau 3

- Kyllerman M, Skjeldal O, Christensen E, et al (2004) Long-term follow-up, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaric aciduria type 1. *Eur J Paediatr Neurol* **8**: 121-129.
- Lee CS, Chien YH, Peng SF, et al (2013) Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening. *Metab Brain Dis* **28**: 61-67.
- Lipkin PH, Roe CR, Goodman SI (1988) A case of glutaric aciduria type I: effect of riboflavin and carnitine. *J Pediatr* **112**: 62-65.
- Mushimoto Y, Fukuda S, Hasegawa Y, Kobayashi H, Purevsuren J, Li H, Taketani T, Yamaguchi S (2011) Clinical and molecular investigation of 19 Japanese cases of glutaric acidemia type 1. *Mol Genet Metab* **102**: 343-348.
- Secombe DW, James L, Booth F (1986) L-Carnitine treatment in glutaric aciduria type I. *Neurology* **36**: 264-267.

#### Evidenzniveau 4

- Mühlhausen C, Hoffmann GF, Strauss KA, et al (2004) Maintenance treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* **27**: 885-892.
- Walter JH (2003) L-Carnitine in inborn errors of metabolism: What is the evidence? *J Inherit Metab Dis* **26**: 181-188.

## Notfalltherapie

**Empfehlung 11.** Die Notfalltherapie **soll** ohne Verzögerung und in gebotener Intensität bei Infektionskrankheiten, Impfreaktionen oder im Rahmen des perioperativen Managements während der vulnerablen Phase für das Auftreten einer akuten enzephalopathischen Krise (bis zum vollendeten 6. Lebensjahr) durchgeführt werden (**starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A**).

<b>Empfehlung 11</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	1+ bis 4 (hoch)
<b>Priorität des Problems</b>	Sehr hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Hoch bis mäßig
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte/ klinische Erfahrung</b>	Sehr hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden
<b>Patientenpräferenzen</b>	Höchste Präferenz
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte</b>	Die Notfalltherapie ist nicht kostenintensiv.
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A
<b>Konsensstärke:</b>	Starker Konsens (23/24, bei 1 Enthaltung)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Das Notfallmanagement beugt der Entwicklung akuter enzephalopathischer Krisen vor. Der verzögerte Start der Notfalltherapie stellt ein sehr hohes Risiko für die Entwicklung einer Dystonie dar. Mehrere Studien sowie eine aktuelle Meta-Analyse (Boy et al. 2021) konnten eindeutig zeigen, dass eine inadäquat oder verspätet durchgeführte Notfalltherapie mit einem sehr hohen Risiko für das Auftreten einer schweren dystonen Bewegungsstörung assoziiert ist, und damit den stärksten Risikofaktor für ein schlechtes neurologisches Behandlungsergebnis darstellt. Damit ist die Priorität des Problems und die klinische Relevanz als sehr hoch einzustufen. Der Nutzen für den Patienten überwiegt somit eindeutig den Schaden, da schwere neurologische Folgeschäden vermieden werden. Die Patientenpräferenz ist sehr hoch. Die Machbarkeit und Verfügbarkeit der Behandlung ist gut, es gibt keine ökonomischen Bedenken. Die Notfalltherapie hat sich in den letzten Jahren als fester Bestandteil der Kombinationstherapie etabliert. Der starke Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.

### Literatur

#### Evidenzniveau 1+

Boy N, Mengler K, Heringer-Seifert J, Hoffmann GF, Garbade SF, Kolker S (2021) Impact of newborn screening and quality of therapy on the neurological outcome in glutaric aciduria type 1: a meta-analysis. *Genet Med* **23**: 13-21.

#### Evidenzniveau 2++

Boy N, Mengler K, Thimm E, et al (2018) Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* **83**: 970-979.

Heringer J, Boy SPN, Ensenaer R, et al (2010) Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol* **68**: 743-752.

Müller E, Kölker S (2004) Reduction of lysine intake while avoiding malnutrition – major goals and major problems in dietary treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* **27**: 903-910.

#### Evidenzniveau 2+

Kölker S, Garbade S, Greenberg CR, et al (2006) Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* **59**: 840-847.

Kölker S, Garbade SF, Boy N, et al (2007) Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by neonatal screening in Germany. *Pediatr Res* **62**: 353-362.

Strauss KA, Williams KB, Carson VJ, et al (2020) Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades. *Mol Genet Metab* **131**: 325-340.

Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, et al (2003) Type I glutaric aciduria, part 1: Natural history of 77 patients. *Am J Med Genet* **121C**: 38-52.

Strauss KA, Lazovic J, Wintermark M, Morton DH (2007) Multimodal imaging of striatal degeneration in Amish patients with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain* **130**: 1905-1920.

#### Evidenzniveau 2-

Bijarnia S, Wiley V, Carpenter K, Christodoulou J, Ellaway CJ, Wilcken B (2008) Glutaric aciduria type I: outcome following detection by newborn screening. *J Inherit Metab Dis* **31**: 503-507.

Boneh A, Beauchamp M, Humphrey M, Watkins J, Peters H, Yapliito-Lee J (2008) Newborn screening for glutaric aciduria type I in Victoria: treatment and outcome. *Mol Genet Metab* **94**: 287-291.

Boy N, Haege G, Heringer J, et al (2013) Low lysine diet in glutaric aciduria type I-effect on anthropometric and biochemical follow-up parameters. *J Inherit Metab Dis* **36**: 525-533.

Couce ML, López-Suárez O, Bóveda MD, et al (2013) A Glutaric aciduria type I: Outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol* **17**: 383-389.

Gokmen-Ozel H, MacDonald A, Daly A, et al (2012) Dietary practices in glutaric aciduria type 1 over 16 years. *J Hum Nutr Diet* **25**: 514-519.

Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB, et al (1996) Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* **27**: 115-123.

Lee CS, Chien YH, Peng SF, et al (2013) Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening. *Metab Brain Dis* **28**: 61-67.

Mhanni A, Aylward N, Boy N, Martin B, Sharma A, Rockman-Greenberg C (2020) Outcome of the Glutaric aciduria type 1 (GA1) newborn screening program in Manitoba: 1980 – 2020. *Mol Genet Metab Rep* **25**: 100666.

Monavari AA, Naughten ER (2000) Prevention of cerebral palsy in glutaric aciduria type I by dietary management. *Arch Dis Child* **82**: 67-70.

Naughten ER, Mayne PD, Monavari AA, Goodman SI, Sulaiman G, Croke DT (2004) Glutaric Aciduria Type I, Outcome in the Republic of Ireland. *J Inherit Metab Dis* **27**: 917-920.

Strauss KA, Brumbaugh J, Duffy A, et al (2011) Safety, efficacy and physiological actions of a lysine-free, arginine-rich formula to treat glutaryl-coa dehydrogenase deficiency: Focus on cerebral amino acid influx. *Mol Genet Metab* **104**: 93-106.

Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, Botto LD, Pasquali M, Longo N (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* **106**: 430-8.

Yang L, Yin H, Yang R, Huang X (2011) Diagnosis, treatment and outcome of glutaric aciduria type I in Zhejiang Province, China. *Med Sci Monit* **17**: PH55-59.

#### Evidenzniveau 3

Kamate M, Patil V, Chetal V, Darak P, Hattiholi V (2012) Glutaric aciduria type I: A treatable neurometabolic disorder. *Ann Indian Acad Neurol* **15**: 31-34.

Mahajan V, Gupta R (2018) AEFI Surveillance – The Learning Curve Continues. *Indian Pediatr* **55**:707.

Marigliano M, Anton G, Sabbion A, et al (2013) Difficult management of glucose homeostasis in a 21-month-old child with type 1 diabetes and unknown glutaric aciduria type I: a case report. *Diabetes Care* **36**: e135-6.

Pusti S, Das N, Nayek K, Biswas S (2014) A treatable neurometabolic disorder: glutaric aciduria type 1. *Case Rep Pediatr* **2014**: 256356.

#### Evidenzniveau 4

Müller E, Kölker S (2004) Reduction of lysine intake while avoiding malnutrition – major goals and major problems in dietary treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* **27**: 903-910.

**Empfehlung 12.** Die Notfalltherapie nach dem vollendeten 6. Lebensjahr **kann** während schwerer Erkrankungen oder operativer Eingriffe in Analogie zum Notfallmanagement der jüngeren Altersgruppe mit altersadaptierter Flüssigkeits- und Glucosezufuhr durchgeführt werden (**offene Empfehlung, Empfehlungsgrad 0**).

<b>Empfehlung 12</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	3 (mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Niedrig, keine neue (höhere) Evidenz
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte/ klinische Erfahrung</b>	Hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt möglicherweise den Schaden
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Höchste Präferenz
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken (Vermeiden von „Overtreatment“), aber die Notfallbehandlung ist nicht kostenintensiv
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Hoch
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Hoch
<b>Empfehlungsgrad</b>	Offene Empfehlung, Empfehlungsgrad 0
<b>Konsensstärke:</b>	Konsens (22/24, bei 2 Enthaltungen)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	<p>Nach dem 6. Lebensjahr wurde bisher von keinen akuten enzephalopathischen Krisen mit neu aufgetretener striataler Schädigung berichtet. Dennoch können die Möglichkeit einer (subklinischen) zerebralen Schädigung und damit verbundener neurologischer Schäden im Rahmen kataboler Krisen auch nach dem 6. Lebensjahr nicht vollständig ausgeschlossen werden (hohe klinische Relevanz).</p> <p>Der Nutzen für den Patienten überwiegt möglicherweise den Schaden. Daher ist die Indikation zur Notfalltherapie in dieser Altersklasse großzügig zu stellen. Es liegen allerdings nur Einzelfallberichte zur Notfallbehandlung bei erwachsenen Patienten sowie älteren Kindern vor. Der Evidenzgrad und die Konsistenz der Evidenz sind insgesamt niedrig. Der offene Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.</p> <p>Bzgl. der Glucosezufuhr bei jugendlichen und erwachsenen Patienten wird auf den Elternleitfaden, 2. Auflage 2018, verwiesen, siehe Modell-Notfallausweis auf Seite 9 (<a href="https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-018f_S3_Glutarazidurie_Typ_I_2019-1.pdf">https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-018f_S3_Glutarazidurie_Typ_I_2019-1.pdf</a>)</p>

#### Literatur

##### Evidenzniveau 3

- Ituk US, Allen TK, Habib AS (2013) The peripartum management of a patient with glutaric aciduria type 1. *J Clin Anesth* **25**: 141-145.
- Jamuar SS, Newton SA, Prabhu SP, et al (2012) Rhabdomyolysis, acute renal failure, and cardiac arrest secondary to status dystonicus in a child with glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* **106**: 488-490.
- Mehta N, Kaur G (2018) Anesthetic Management for Fracture Head of Radius in a Child with Glutaric Aciduria type-1. *Anesth Essays Res* **12**:601-603.

## Management neurologischer Manifestationen

**Empfehlung 13.** Diagnose und Therapie neurologischer (z.B. Bewegungsstörungen, symptomatische epileptische Anfälle) und neurochirurgisch behandelbarer Manifestationen (z.B. subdurale Blutungen/Hydroneurone) **sollen** durch einen Neuropädiater/Neurologen bzw. Neurochirurgen in Zusammenarbeit mit Stoffwechselfachspezialisten erfolgen (**starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A**).

<b>Empfehlung 13</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2++ bis 3 (hoch bis mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Es impliziert die klinische Rationale und Logik, dass eine spezifische Fachdiagnose durch den jeweiligen Fachspezialisten betreut wird.
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte/ klinische Erfahrung</b>	Hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken. Ein Patient mit Bewegungsstörung sollte von einem Spezialisten auf diesem Gebiet betreut werden.
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A
<b>Konsensstärke</b>	Konsens (22/24, bei 2 Enthaltungen)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	<p>Die Empfehlung spiegelt einheitlich die klinische Erfahrung der Leitliniengruppe wider, zudem impliziert es die allgemeine klinische Rationale und Logik, dass eine spezifische Fachdiagnose durch einen jeweiligen Fachspezialisten betreut wird. Die Leitliniengruppe schätzt die Priorität des Problems als hoch ein. Aus Sicht der Patienten ist eine Betreuung durch den jeweiligen Fachspezialisten ebenfalls wünschenswert und hat eine hohe Präferenz. Der Nutzen für den Patienten durch diese Form der Betreuung überwiegt eindeutig den Schaden. Obwohl der Evidenzgrad nur mäßig ist, ist aus klinischen und patientenorientierten Gesichtspunkten der starke Empfehlungsgrad nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.</p> <p>Dystonie-Behandlung: Die Dystonie vermindert die Lebensqualität, führt zu Schmerzen und evtl. dystonen, lebensbedrohlichen Krisen. Eine schwere Dystonie ist bei Glutarazidurie Typ 1 mit erhöhter Mortalität assoziiert (Boy et al. 2018). Eine frühe und adäquate Therapie mit klaren Therapiezielen (Schmerzfreiheit, Funktion) ist wichtig. Anhand der Datenlage kann keine einheitliche Empfehlung zur Dystonie-Therapie gegeben werden. Am häufigsten werden Benzodiazepine eingesetzt. Es existieren nicht konsistente Berichte zur Wirkung von Trihexiphenidyl (Fehling et al. 2018). L-Dopa scheint nicht wirksam zu sein. Wenn eine orale medikamentöse Behandlung nicht zu einer zufriedenstellenden Besserung der Bewegungsstörung führt, kann im Einzelfall die intrathekale Gabe von Baclofen oder eine Tiefenhirnstimulation erwogen werden (Frenkel et al. 2020, Ghatan et al. 2016, Hale et al. 2020).</p> <p>Verweis auf aktuelle AWMF-Leitlinie „Dystonie“ (erschienen 02/2021; <a href="https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-039f_S1_Dystonie_2021-05.pdf">https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-039f_S1_Dystonie_2021-05.pdf</a>)</p>

### Literatur

#### Evidenzniveau 2++

Fehlings D, Brown L, Harvey A, et al (2018) Pharmacological and neurosurgical interventions for managing dystonia in cerebral palsy: a systematic review. *Developmental medicine and child neurology* **60**: 356-366.

Hale AT, Monsour MA, Rolston JD, Naftel RP, Englot DJ (2020) Deep brain stimulation in pediatric dystonia: a systematic review. *Neurosurg Rev* **43**: 873-880.

#### Evidenzniveau 2-

- Gitiaux C, Roze E, Kinugawa K, et al (2008) Spectrum of movement disorders associated with glutaric aciduria type 1: a study of 16 patients. *Mov Disord* **23**: 2392-2397.
- Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB, et al (1996) Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* **27**: 115-123.
- Kyllerman M, Skjeldal OH, Lundberg M, et al (1994) Dystonia and dyskinesia in glutaric aciduria type I: Clinical heterogeneity and therapeutic considerations. *Mov Disord* **9**: 22-30.
- Liow NY, Gimeno H, Lumsden DE, et al (2016) Gabapentin can significantly improve dystonia severity and quality of life in children. *Eur J Paediatr Neurol* **20**: 100-107.
- Wang Q, Li X, Ding Y, Liu Y, Song J, Yang Y (2014). Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type 1. *Brain Dev* **36**: 813-822.

### Evidenzniveau 3

- Air EL, Ostrem JL, Sanger TD, Starr PA (2011) Deep brain stimulation in children: experience and technical pearls. *J Neurosurg Pediatr* **8**: 566-74.
- Burlina AP, Zara G, Hoffmann GF, Zschocke J, Burlina AB (2004) Management of movement disorders in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: Anticholinergic drugs and botulinum toxin as additional therapeutic options. *J Inherit Metab Dis* **27**: 911-915.
- Carman KB, Aydogdu SD, Yakut A, Yazar C (2012) Glutaric aciduria type 1 presenting as subdural haematoma. *J Paediatr Child Health* **48**: 712.
- Cerisola A, Campistol J, Pérez-Duenas B, et al (2009) Seizures versus dystonia in encephalopathic crisis of glutaric aciduria type I. *Pediatr Neurol* **40**: 426-431.
- Frenkel M, Meyer EJ, Stadler JA, 3<sup>rd</sup> (2020) Intrathecal Baclofen for Hypertonia Secondary to Glutaric Aciduria Type I. *Cureus* **12**:e8818.
- Ghatan S, Kokoszka MA, Ranney AM, Strauss KA (2016) Intraventricular Baclofen for Treatment of Severe Dystonia Associated with Glutaryl-CoA Dehydrogenase Deficiency (GA1): Report of Two Cases. *Mov Disord Clin Pract* **3**: 296-299.
- Hald JK, Nakstad PH, Skjeldal OH, et al (1991) Bilateral arachnoid cysts of the temporal fossa in four children with glutaric aciduria type I. *Am J Neuroradiol* **12**: 407-409.
- Jamjoom ZA, Okamoto E, Jamjoom AH, et al (1995) Bilateral arachnoid cysts of the sylvian region in female siblings with glutaric aciduria type I. Report of two cases. *J Neurosurg* **82**: 1078-1081.
- Jamuar SS, Newton SA, Prabhu SP, et al (2012) Rhabdomyolysis, acute renal failure, and cardiac arrest secondary to status dystonicus in a child with glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* **106**: 488-490.
- Kyllerman M, Skjeldal O, Christensen E, et al (2004) Long-term follow-up, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaric aciduria type 1. *Eur J Paediatr Neurol* **8**: 121-129.
- Lee CS, Chien YH, Peng SF, et al (2013) Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening. *Metab Brain Dis* **28**: 61-67.
- Lin JP (2017) Advances in pharmacotherapies for movement disorders in children: current limitations and future progress. *Curr Opin Pediatr* **29**: 652-664.
- Lütcherath V, Waaler PE, Jellum E, et al (2000) Children with bilateral temporal arachnoid cysts may have glutaric aciduria type 1 (GAT1); operation without knowing that may be harmful. *Acta Neurochir (Wien)* **142**: 1025-1030.
- Martinez-Lage JF, Casas C, Fernandez MA, et al (1994) Macrocephaly, dystonia, and bilateral temporal arachnoid cysts : glutaric aciduria type 1. *Childs Nerv Syst* **10**: 198-203.
- Marti-Masso JF, Ruiz-Martínez J, Makarov V, et al (2012) Exome sequencing identifies GCDH (glutaryl-CoA dehydrogenase) mutations as a cause of a progressive form of early-onset generalized dystonia. *Hum Genet* **131**: 435-442.
- McClelland VM, Bakalinova DB, Hendriksz C, Singh RP (2009) Glutaric aciduria type 1 presenting with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* **51**: 235-239.
- Monbaliu E, Himmelmann K, Lin JP, et al (2017) Clinical presentation and management of dyskinetic cerebral palsy. *Lancet Neurol* **16**: 741-749.
- Nakou V, Williamson K, Arichi T, et al (2017) Safety and efficacy of high-dose enteral, intravenous, and transdermal clonidine for the acute management of severe intractable childhood dystonia and status dystonicus: An illustrative case-series. *Eur J Paediatr Neurol* **21**: 823-832.
- Woelfle J, Kreft B, Emons D, et al (1996) Subdural hematoma and glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* **26**: 779-781.
- Zielonka M, Braun K, Bengel A, Seitz A, Kölker S, Boy N (2015) Severe acute subdural hemorrhage in a patient with glutaric aciduria type I after minor head trauma: A case report. *J Child Neurol* **30**: 1065-1069.

### Evidenzniveau 4

- Vester ME, Bilo RA, Karst WA, Daams JG, Duijst WL, van Rijn RR (2015) Subdural hematomas: Glutaric aciduria type 1 or abusive head trauma? A systematic review. *Forensic Sci Med Pathol* **11**: 405-415.

### Zusätzliche Erläuterung

Bislang liegen nur Einzelfallberichte zu neurochirurgischen Interventionen bei Kindern mit Glutarazidurie Typ 1 und Arachnoidalzysten bzw. subduralen Blutungen/Hydromen vor. Der Nutzen einer neurochirurgischen Intervention ist laut der vorliegenden Literatur und der Erfahrung der Leitliniengruppe derzeit als zweifelhaft anzusehen. Insbesondere bei Kindern, bei denen vor dem Eingriff die Diagnose Glutarazidurie Typ 1 nicht bekannt war, kam es z.T. zu einer erheblichen klinischen Verschlechterung. Die Entscheidung zu einer

neurochirurgischen Intervention sollte deshalb immer nur im Einzelfall und nach ausführlicher interdisziplinärer Beratung vorgenommen werden.

## Impfungen

**Empfehlung 14.** Alle Patienten mit Glutarazidurie Typ 1 **sollten** gemäß den nationalen Empfehlungen geimpft werden (**Empfehlung, Empfehlungsgrad B**).

<b>Empfehlung 14</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2- bis 3, insgesamt niedrig (keine systematischen Studien)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Niedrig
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte</b>	Hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Aufklärung der Eltern erforderlich, dann gut umsetzbar
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Empfehlung, Empfehlungsgrad B
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (23/24, bei 1 Enthaltung)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Seit Einführung des Neugeborenen Screenings gibt es keine publizierten oder persönlichen Erfahrungen von Mitgliedern der Leitliniengruppe zu Schäden durch Impfungen bei Patienten mit Glutarazidurie Typ 1 (klinische Erfahrung). In Einzelfällen, bei denen kein Neugeborenen Screening durchgeführt wurde, wurde eine Glutarazidurie Typ 1 durch die febrile Impfreaktion demaskiert (Mahajan et al. 2018). Es handelt sich um eine Fragestellung mit hoher klinischer Relevanz. Die Notfalltherapie muss nicht prophylaktisch durchgeführt werden, ambulante Maßnahmen können erwogen werden (insbesondere in Abhängigkeit vom Sicherheitsbedürfnis der Eltern).

### Literatur

#### Evidenzniveau 2-

Gurbuz BB, Yilmaz DY, Coskun T, Tokatli A, Dursun A, Sivri HS (2020) Glutaric aciduria type 1: Genetic and phenotypic spectrum in 53 patients. *Eur J Med Genet* **63**: 104032.

#### Evidenzniveau 3

Mahajan V, Gupta R (2018) AEFI Surveillance – The Learning Curve Continues. *Indian Pediatr* **55**: 707.

**Empfehlung 15.** Begleitend zur Behandlung **sollten** regelmäßig altersspezifische Schulungen zu Krankheitsbild und Behandlung, sozialrechtliche Beratungen sowie Evaluationen der Lebensqualität mit getrennter Erfassung der Perspektiven des Patienten und seiner Familie bzw. Betreuungspersonen durch ein interdisziplinäres Team (Medizin, Ernährungstherapie, Sozialarbeit, Psychologie) erfolgen (**Empfehlung, Empfehlungsgrad B**).

<b>Empfehlung 15</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	3 (mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Hoch
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte</b>	Die regelmäßigen Schulungen und Beratungen tragen dazu bei, das Behandlungsergebnis und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt den Schaden.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz. Das große Bedürfnis einer interdisziplinären Behandlung und Beratung in den Bereichen Medizin, Ernährungstherapie, Sozialarbeit, sowie Psychologie wird von der Patientenvertreterin ausdrücklich betont.
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Empfehlungsgrad B
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (24/24)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	<p>Im Rahmen einer systematischen Diagnoseeröffnung ist über Ursache, Verlauf, Behandlungsnotwendigkeit, Behandlungsform und das zu erwartende Behandlungsergebnis zu informieren. Die mündliche Beratung soll durch schriftliche Informationen (aktuelle Elternbroschüre, Notfallausweis, Diätpläne) sowie den Hinweis auf Selbsthilfegruppen ergänzt werden.</p> <p>Die Schulungen und Informationen sollten unter Beteiligung aller Disziplinen des Stoffwechselteams (Pädiater mit Spezialisierung auf angeborene Stoffwechselstörungen, Fachkräfte aus den Bereichen Ernährungstherapie, Psychologie, Sozialarbeit) umfangreich erfolgen.</p> <p>Insbesondere die für das neurologische Outcome entscheidende Bedeutung der leitlinienkonformen Diät- und Notfallbehandlung muss ausführlich und regelmäßig mit Patienten und Familien besprochen werden (ggf. auch im Rahmen eines metakognitiven Trainings bzw. Psychoedukation), um ein ausreichendes Verständnis und Therapieadhärenz/Compliance zu gewährleisten. Die Therapie-Compliance ist abhängig vom Krankheitsverständnis und beeinflusst nachweislich das klinische Outcome (Boy et al. 2018). Daher sind auch Ansätze der Psychoedukation und Verhaltenstherapie sinnvoll. Schulungen, Beratungen und Evaluationen haben das Ziel der Optimierung der Behandlung und somit des Outcomes.</p> <p>Bereits im Rahmen des Erstgesprächs sollen die Patienten und ihre Eltern auf die Möglichkeit einer sozialrechtlichen Beratung hingewiesen werden. Die Beratung soll durch eine mit der Rechtslage chronisch kranker Menschen vertrauten Fachkraft für Sozialarbeit bzw. Sozialpädagogik erfolgen. Bei Bedarf sollen Patienten und ihre Familien auch bei Antragstellungen auf Leistungen der verschiedenen Sozialgesetzbücher (z.B. SGB V, SGB IX oder SGB XI) unterstützt werden.</p>

#### Literatur

##### Evidenzniveau 3

Piercy H, Yeo M, Yap S, Hart AR (2019) What are the information needs of parents caring for a child with aglutaric aciduria type 1. *BMC Pediatr* 19: 349.

Burgard P (2017) Structured communication and behavioural medicine. In: Inherited metabolic diseases. Springer, Berlin Heidelberg, S33–40  
Burgard, P. & Lindner, M. Monatsschr Kinderheilkd (2018) **166**: 343.  
SGB I Sozialgesetzbuch (SGB) Erstes Buch (I)–Allgemeiner Teil, §§ 14, 15; <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbi/1.html>

**Weitere Key Questions (Therapie) ohne Formulierung einer Empfehlung oder Statements, jeweils mit Erläuterungen im Langtext:**

**Key Question 6:** Sollen spezielle Therapieempfehlungen für Patienten mit *High Excretor*-Phänotyp formuliert werden?

**Key Question 7:** Gibt es Evidenz zur möglichen Prophylaxe von Subduralhämatomen (Sturzprophylaxe)?

**Key Question 8:** Gibt es eine Indikation zur peripartalen/perioperativen Therapie (Notfalltherapie nach dem sechsten Lebensjahr, vgl. **Empfehlung 12**)?

**Key Question 9:** Gibt es eine Indikation zur pränatalen Therapie?

**Key Question 11:** Wie soll die medikamentöse Therapie der schweren dystonen Bewegungsstörung erfolgen (vgl. **Empfehlung 13**)?

## Monitoring

**Empfehlung 16:** Der Therapieerfolg und das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen **sollen** im Rahmen regelmäßiger Verlaufsuntersuchungen evaluiert werden. Bei Auftreten von Problemen oder bei Abweichungen von den Therapieempfehlungen soll das Monitoring intensiviert werden. Die Endpunkte regelmäßiger Verlaufsuntersuchungen sind in den Empfehlungen #17 bis #20, #23, #24 sowie in **Tab. 4** dargelegt (**starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A**).

<b>Empfehlung 16</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	1+ bis 4 (hoch bis mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Hoch
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Jeweils abhängig vom Endpunkt
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden. Durch klinisches Monitoring entstehen für den Patienten keine Risiken.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz, die Eltern wünschen Monitoring u.a. zur Feststellung des Erfolgs präventiver Maßnahmen.
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Ethische Verpflichtung gegenüber dem Patienten.
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Eine frühe Detektion möglicher Nebenwirkungen (Wachstumsstörung, Laborauffälligkeiten etc.) ist kosteneffektiv, da mögliche Sekundärfolgen frühzeitig behandelt werden können. Unnötige, nicht relevante Untersuchungen sollten nicht durchgeführt werden.
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (23/24, bei 1 Enthaltung)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Das Monitoring definierter klinischer Endpunkte im Rahmen regelmäßiger Verlaufsuntersuchungen hat eine hohe klinische Relevanz. Insbesondere aufgrund des erhöhten Risikos für die Entwicklung einer Dystonie (sog. <i>insidious onset</i> ) bei Abweichungen von den Diättempfehlungen ist es wichtig, das Monitoring bei erkennbaren Compliance-Problemen zu intensivieren. Für den Patienten überwiegt eindeutig der Nutzen des Monitorings den Schaden durch potentielle Sekundärfolgen, zudem ist die Maßnahme kosteneffektiv, da mögliche Folgekosten vermieden werden. Es besteht eine hohe Patientenpräferenz. Der Erfolg der präventiven Therapie kann durch klinisches Monitoring erfasst und den Eltern bzw. dem Patienten damit aktiv „demonstriert“ werden. Die Konsistenz der Evidenz ist hoch. Der starke Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.

## Literatur

### Evidenzniveau 1+

Boy N, Mengler K, Heringer-Seifert J, Hoffmann GF, Garbade SF, Kolker S (2021) Impact of newborn screening and quality of therapy on the neurological outcome in glutaric aciduria type 1: a meta-analysis. *Genet Med* **23**: 13-21.

### Evidenzniveau 2++

Boy N, Mengler K, Thimm E, et al (2018) Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* **83**: 970-979.

Boy N, Muhlhausen C, Maier EM, et al (2017) Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inherit Metab Dis* **40**: 75-101.

Heringer J, Boy SPN, Ensenaer R, et al (2010) Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol* **68**: 743-752.

Märtner EMC, Maier EM, Mengler K, et al (2021) Impact of interventional and non-interventional variables on anthropometric long-term development in glutaric aciduria type 1: A national prospective multi-centre study. *J Inherit Metab Dis* **44**:629-638.

### Evidenzniveau 2+

- Boy N, Garbade SF, Heringer J, Seitz A, Kolker S, Harting I (2019) Patterns, evolution, and severity of striatal injury in insidious- vs acute-onset glutaric aciduria type 1. *J Inherit Metab Dis* **42**:117-127.
- Boy N, Haegi G, Heringer J, et al (2013) Low lysine diet in glutaric aciduria type I-effect on anthropometric and biochemical follow-up parameters. *J Inherit Metab Dis* **36**: 525-533.
- Couce ML, López-Suárez O, Bóveda MD, et al (2013) A Glutaric aciduria type I: Outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol* **17**: 383-389.
- Harting I, Neumaier-Probst E, Seitz A, et al (2009) Dynamic changes of striatal and extrastriatal abnormalities in glutaric aciduria type I. *Brain* **132**: 1764-1782.
- Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB et al (2015b) The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis* **38**: 1059-74.
- Strauss KA, Brumbaugh J, Duffy A, et al (2011) Safety, efficacy and physiological actions of a lysine-free, arginine-rich formula to treat glutaryl-coa dehydrogenase deficiency: Focus on cerebral amino acid influx. *Mol Genet Metab* **104**: 93-106.
- Strauss KA, Williams KB, Carson VJ, et al (2020) Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades. *Mol Genet Metab* **131**: 325-340.

#### Evidenzniveau 2-

- Boy N, Heringer J, Brackmann R, et al (2017) Extrastriatal changes in patients with late-onset glutaric aciduria type I highlight the risk of long-term neurotoxicity. *Orphanet J Rare Dis* **12**:77.
- Gokmen-Ozel H, MacDonald A, Daly A, et al (2012) Dietary practices in glutaric aciduria type 1 over 16 years. *J Hum Nutr Diet* **25**: 514-519.
- Lee CS, Chien YH, Peng SF, et al (2013) Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening. *Metab Brain Dis* **28**: 61-67.
- Wang Q, Li X, Ding Y, Liu Y, Song J, Yang Y (2014). Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type 1. *Brain Dev* **36**: 813-822.
- Yang L, Yin H, Yang R, Huang X (2011) Diagnosis, treatment and outcome of glutaric aciduria type I in Zhejiang Province, China. *Med Sci Monit* **17**: PH55-59.
- Zayed H, El Khayat H, Tomoum H, et al (2019) Clinical, biochemical, neuroradiological and molecular characterization of Egyptian patients with glutaric acidemia type 1. *Metab Brain Dis* **34**: 1231-1241.

#### Evidenzniveau 3

- Beauchamp MH, Boneh A, Anderson V (2009) Cognitive, behavioural and adaptive profiles of children with glutaric aciduria type I detected through newborn screening. *J Inherit Metab Dis* **32**: S207-213.
- Bernstein LE, Coughlin CR, Drumm M, Yannicelli S, Rohr F (2020) Inconsistencies in the Nutrition Management of Glutaric Aciduria Type 1: An International Survey. *Nutrients* **12**: 3162.
- Ma L, Savory S, Agim NG (2013) Acquired protein energy malnutrition in glutaric acidemia. *Pediatr Dermatol* **30**: 502-504.
- Piercy H, Yeo M, Yap S, Hart AR (2019) What are the information needs of parents caring for a child with Glutaric aciduria type 1? *BMC Pediatr* **19**: 349.
- Thomas A, Dobbels EFM, Springer PE, Ackermann C, Cotton MF, Laughton B (2018) Favourable outcome in a child with symptomatic diagnosis of Glutaric aciduria type 1 despite vertical HIV infection and minor head trauma. *Metab Brain Dis* **33**: 537-544.
- Tsai FC, Lee HJ, Wang AG, et al (2017) Experiences during newborn screening for glutaric aciduria type 1: Diagnosis, treatment, genotype, phenotype, and outcomes. *J Chin Med Assoc* **80**: 253-261.

#### Evidenzniveau 4

- Glasziou P, Irwig L, Mant D (2005) Monitoring in chronic disease: a rational approach. *BMJ* **330**: 644-8.
- Larson A, Goodman S. Glutaric Acidemia Type 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews((R)). Seattle (WA) 1993.
- Tuncel AT, Boy N, Morath MA, Horster F, Mutze U, Kolker S (2018) Organic acidurias in adults: late complications and management. *J Inherit Metab Dis* **41**: 765-776.

**Empfehlung 17.** Die Konzentrationen von Glutar- und 3-Hydroxyglutarsäure im Urin **sollten nicht** als Verlaufsuntersuchung oder zur Therapieanpassung bestimmt werden (**Empfehlung, Empfehlungsgrad B**).

<b>Empfehlung 17</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	1+ bis 3 (mäßig bis hoch)
<b>Priorität des Problems</b>	Niedrig
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Hoch
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Niedrig
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Kein Nutzen, aber auch kein Schaden für den Patienten
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Niedrige Präferenz, allerdings weniger notwendige Untersuchungen (z.B. keine Urinabgabe bei ambulanten Kontrollterminen mehr notwendig).
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Zusätzliche Kosten werden vermieden
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Für eine regelmäßige Bestimmung wäre eine Urinprobe bei jeder Vorstellung erforderlich.
<b>Empfehlungsgrad</b>	Empfehlung, Empfehlungsgrad B
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (23/24, bei 1 Enthaltung)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	<p>Die biochemische Quantifizierung von Glutarsäure und 3-Hydroxyglutarsäure dient initial der Einteilung in die biochemischen Subtypen (<i>High Excretor</i> und <i>Low Excretor</i>) im Rahmen der Konfirmationsdiagnostik (diagnostischer Wert). Mehrere Studien sowie eine Meta-Analyse (Boy et al. 2021) zeigen, dass die Konzentrationen von Glutarsäure und 3-Hydroxyglutarsäure im Urin <i>nicht</i> mit klinischen Verlaufsparametern korrelieren und sich daher nicht als Biomarker eignen. Die Häufigkeit enzephalopathischer Krisen, die Entwicklung von Bewegungsstörungen, das Überleben sowie die Nierenfunktion sind unabhängig vom biochemischen Subtyp. Es erfolgt <i>keine</i> Therapiestratifizierung anhand des biochemischen Subtyps, d.h. alle Patienten erhalten die gleiche Behandlung.</p> <p>Daher sind regelmäßige Bestimmungen der Metabolite aus klinischer Sicht nicht notwendig. Hierdurch sind weniger biochemische Verlaufsuntersuchungen erforderlich, zudem müssen keine regelmäßigen Urinproben gewonnen werden, was für die Patienten einen Vorteil darstellt. Zudem werden unnötige Kosten vermieden (positiver Effekt auf den Ressourcenverbrauch). Das Problem hat eine vergleichsweise niedrige Priorität, es ergibt sich nur eine geringe klinische Relevanz. Die Konsistenz der vorhandenen Evidenz ist hoch, der Evidenzgrad mäßig. Der abgeschwächte Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.</p> <p>Die Untersuchung von Glutarsäure und 3-Hydroxyglutarsäure im Verlauf kann ggf. Patienten mit sog. biochemischen ‚<i>intermediate subtype</i>‘ identifizieren und ermöglicht damit eine präzisere Prognose bzgl. extrastriärer Veränderungen und kognitivem Leistungsniveau (bedingt prädiktiver Wert; Märtner et al. 2021). Die Analyse erfolgt primär im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen.</p>

## Literatur

### Evidenzniveau 1+

Boy N, Mengler K, Heringer-Seifert J, Hoffmann GF, Garbade SF, Kolker S (2021) Impact of newborn screening and quality of therapy on the neurological outcome in glutaric aciduria type 1: a meta-analysis. *Genet Med* **23**: 13-21.

### Evidenzniveau 2++

Boy N, Mengler K, Thimm E, et al (2018) Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* **83**: 970-979.

Märtner EMC, Thimm E, Guder P et al (2021) The biochemical subtype is a predictor for cognitive function in glutaric aciduria type 1: a national prospective follow-up study, *Sci Rep* **11**: 19300.

#### Evidenzniveau 2+

Boy N, Haege G, Heringer J, et al (2013) Low lysine diet in glutaric aciduria type I-effect on anthropometric and biochemical follow-up parameters. *J Inherit Metab Dis* **36**: 525-533.

Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, (2003) Type I glutaric aciduria, part 1: Natural history of 77 patients. *Am J Med Genet* **121C**:38-52.

Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, Botto LD, Pasquali M, Longo N (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* **106**: 430-8.

#### Evidenzniveau 2-

Busquets C, Merinero B, Christensen E, et al (2000) Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: evidence of two groups of patients, genetically and biochemically distinct. *Pediatr Res* **48**: 315-322.

Couce ML, López-Suárez O, Bóveda MD, et al (2013) A Glutaric aciduria type I: Outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol* **17**: 383-389.

Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB, et al (1996) Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* **27**: 115-123.

Strauss KA, Brumbaugh J, Duffy A, et al (2011) Safety, efficacy and physiological actions of a lysine-free, arginine-rich formula to treat glutaryl-coa dehydrogenase deficiency: Focus on cerebral amino acid influx. *Mol Genet Metab* **104**: 93-106.

#### Evidenzniveau 3

Christensen E, Ribes A, Merinero B, Zschocke J (2004) Correlation of genotype and phenotype in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* **27**: 861-868.

Greenberg CR, Prasad AN, Dilling LA, et al (2002) Outcome of the three years of a DNA-based neonatal screening program for glutaric aciduria type I in Manitoba and Northwestern Ontario, Canada. *Mol Genet Metab* **75**:70-78.

Hoffmann GF, Trefz FK, Barth PG, et al (1991) Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: A distinct encephalopathy. *Pediatrics* **88**: 1194-1203.

**Empfehlung 18.** Die Aminosäuren im Plasma **sollen** bei Patienten unter lysinarmer Diät regelmäßig quantifiziert werden (Abnahme mind. 3-4 h postprandial). Ziel sind Konzentrationen im altersentsprechenden Referenzbereich (siehe **Tab. 5**) (**starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A**).

<b>Empfehlung 18</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2++ bis 4 (mäßig bis hoch)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Hoch
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Hoch (Steuerung der Diät, frühzeitiges Erkennen einer unzureichenden Versorgung mit essentiellen Aminosäuren mit der Gefahr einer Wachstumsstörung, oder Katabolismus). Es besteht zudem das prinzipielle Risiko einer fehlerhaften Diätdurchführung. Die Untersuchung dient dann als Frühwarnsystem vor dem Eintreten von klinisch relevanten Mangelzuständen.
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken. Unter einer balanzierten Diät sollte prinzipiell ein Monitoring der diätetisch eingeschränkt zugeführten Aminosäuren durchgeführt werden.
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (24/24)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Die regelmäßige Bestimmung der Aminosäuren im Plasma unter Diätbehandlung hat eine hohe klinische Relevanz und Priorität und dient als Frühwarnsystem möglicher Mangelzustände. Prinzipiell sollte unter balanzierter Diät immer ein entsprechendes Monitoring durchgeführt werden. Dies entspricht eindeutig der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Es liegt vermehrt Evidenz vor für das erhöhte Risiko für die Entwicklung von <i>insidious onset</i> -Dystonie bei Abweichungen von den Empfehlungen zur Ernährungstherapie. Der „optimale“ Konzentrationsbereich z.B. von Lysin <i>innerhalb</i> des laborspezifischen Referenzbereichs (z.B. unterer vs. oberer Normbereich) ist bisher nicht systematisch untersucht worden. Für den Patienten überwiegt eindeutig der Nutzen den Schaden. Akzeptanz und Machbarkeit für den Patienten sind gut. Die Konsistenz der Evidenz ist hoch. Der starke Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.

## Literatur

### Evidenzniveau 2++

- Boy N, Mengler K, Thimm E, et al (2018) Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* **83**: 970-979.
- Boy N, Muhlhausen C, Maier EM, et al (2017) Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inherit Metab Dis* **40**:75-101.
- Märtner EMC, Maier EM, Mengler K, et al (2021) Impact of interventional and non-interventional variables on anthropometric long-term development in glutaric aciduria type 1: A national prospective multi-centre study. *J Inherit Metab Dis* **44**:629-638.

### Evidenzniveau 2+

- Boy N, Haege G, Heringer J, et al (2013) Low lysine diet in glutaric aciduria type I-effect on anthropometric and biochemical follow-up parameters. *J Inherit Metab Dis* **36**: 525-533.
- Boy N, Garbade SF, Heringer J, Seitz A, Kolker S, Harting I (2019) Patterns, evolution, and severity of striatal injury in insidious- vs acute-onset glutaric aciduria type 1. *J Inherit Metab Dis* **42**: 117-127.
- Kölker S, Boy SP, Heringer J, et al (2012) Complementary dietary treatment using lysine-free, arginine-fortified amino acid supplements in glutaric aciduria type I - a decade of experience. *Mol Genet Metab* **107**: 72-80.
- Strauss KA, Brumbaugh J, Duffy A, et al (2011) Safety, efficacy and physiological actions of a lysine-free, arginine-rich formula to treat glutaryl-coa dehydrogenase deficiency: Focus on cerebral amino acid influx. *Mol Genet Metab* **104**: 93-106.

Strauss KA, Williams KB, Carson VJ, et al (2020) Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades. *Mol Genet Metab* **131**: 325-340.

Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, Botto LD, Pasquali M, Longo N (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* **106**: 430-8.

#### Evidenzniveau 2-

Couce ML, López-Suárez O, Bóveda MD, et al (2013) A Glutaric aciduria type I: Outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol* **17**: 383-389.

Gokmen-Ozel H, MacDonald A, Daly A, et al (2012) Dietary practices in glutaric aciduria type 1 over 16 years. *J Hum Nutr Diet* **25**: 514-519.

#### Evidenzniveau 3

Bernstein LE, Coughlin CR, Drumm M, Yannicelli S, Rohr F (2020) Inconsistencies in the Nutrition Management of Glutaric Aciduria Type 1: An International Survey. *Nutrients* **12**: 3162.

Hoffmann GF, Trefz FK, Barth PG, et al (1991) Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: A distinct encephalopathy. *Pediatrics* **88**: 1194-1203.

Lee CS, Chien YH, Peng SF, et al (2013) Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening. *Metab Brain Dis* **28**: 61-67.

#### Evidenzniveau 4

Larson A, Goodman S. Glutaric Acidemia Type 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews((R)). Seattle (WA) 1993.

Mühlhausen C, Hoffmann GF, Strauss KA, et al (2004) Maintenance treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* **27**: 885-892.

Müller E, Kölker S (2004) Reduction of lysine intake while avoiding malnutrition – major goals and major problems in dietary treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* **27**: 903-910.

Tuncel AT, Boy N, Morath MA, Horster F, Mutze U, Kölker S. Organic acidurias in adults: late complications and management (2018) *J Inherit Metab Dis* **41**: 765-776.

Yannicelli S, Rohr F, Warman FL (1994) Nutrition support for glutaric acidemia type I. *J Am Diet Assoc* **94**: 183-191.

**Empfehlung 19.** Die Konzentration des freien Carnitin im Plasma oder Trockenblut **solte** regelmäßig untersucht werden. Ziel ist ein Talspiegel (mind. 12h nach letzter Einnahme) im Referenzbereich. (**Empfehlung, Empfehlungsgrad B**).

<b>Empfehlung 19</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	1+ bis 4 (mäßig bis hoch)
<b>Priorität des Problems</b>	Mäßig bis hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Niedrig bis mäßig (keine systematischen Studien), aber klinische und labortechnische Erfahrung
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Hoch; Gefahr der sekundären Carnitindepletion
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt den Schaden (weniger eindeutig).
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz.
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Empfehlung, Empfehlungsgrad B
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (24/24)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	<p>Die Kontrolle des Carnitingehalts im Plasma dient der Überwachung der therapeutischen Carnitinsupplementierung sowie der frühzeitigen Erkennung der häufig beobachteten sekundären Carnitindepletion (mit den damit verbundenen Gesundheitsrisiken). Die Carnitinsupplementierung als Teil der Dauertherapie ist mit einem positiven klinischen Behandlungsergebnis verbunden, auch wenn der selektive Carnitineffekt unklar ist.</p> <p>Systematische Untersuchungen zu möglichen Messunterschieden des freien Carnitin zwischen Plasma und Trockenblut liegen für die Glutarazidurie Typ 1 nicht vor. Laborinterne Analysen von 99 Proben zeigen jedoch, dass die Messwerte von freiem Carnitin im Trockenblut (unbutylierte Messung mit Tandem-Massenspektrometrie; MS/MS) und im Plasma (photometrische Messung mittels AU 480) gut und linear miteinander korrelieren. Dagegen kann die Verwendung einer butylierten Messmethode im Trockenblut zu falsch-hohen Messwerten des freien Carnitin führen (persönliche Mitteilung Prof. Dr. Okun, Stoffwechsellabor Heidelberg, September 2021).</p> <p>Eine Studie (Rebouche 1991) zeigte, dass 2-4h nach Einnahme die maximale Plasmakonzentration von Carnitin erreicht wird. Daher sollte die Untersuchung möglichst als mind. 12h-Talspiegel erfolgen, und auf die morgendliche Einnahme am Kontrolltag verzichtet werden.</p> <p>Es besteht insgesamt eine hohe klinische Relevanz. Die klinische Erfahrung ist groß. Zusätzlich ist durch die Bestimmung des Carnitingehalts auch eine Einschätzung der Compliance des Patienten möglich. Der Evidenzgrad ist mäßig. Der abgeschwächte Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.</p>

## Literatur

### Evidenzniveau 1+

Boy N, Mengler K, Heringer-Seifert J, Hoffmann GF, Garbade SF, Kolker S (2021) Impact of newborn screening and quality of therapy on the neurological outcome in glutaric aciduria type 1: a meta-analysis. *Genet Med* **23**: 13-21.

### Evidenzniveau 2++

Boy N, Mengler K, Thimm E, et al (2018) Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* **83**: 970-979.

Märtner EMC, Maier EM, Mengler K, et al (2021) Impact of interventional and non-interventional variables on anthropometric long-term development in glutaric aciduria type 1: A national prospective multi-centre study. *J Inherit Metab Dis* **44**: 629-638.

### Evidenzniveau 2+

Boy N, Haege G, Heringer J, et al (2013) Low lysine diet in glutaric aciduria type I-effect on anthropometric and biochemical follow-up parameters. *J Inherit Metab Dis* **36**: 525-533.

Strauss KA, Williams KB, Carson VJ, et al (2020) Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades. *Mol Genet Metab* **131**: 325-340.

#### Evidenzniveau 2-

Bjugstad KB, Goodman SI, Freed CR (2000) Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical onset of glutaric aciduria type I. *J Pediatr* **137**: 681-686.

Couce ML, López-Suárez O, Bóveda MD, et al (2013) A Glutaric aciduria type I: Outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol* **17**: 383-389.

Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB, et al (1996) Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* **27**: 115-123.

Kölker S, Garbade S, Greenberg CR, et al (2006) Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* **59**: 840-847.

Rebouche C (1991) Quantitative estimation of absorption and degradation of a carnitine supplement by human adults. *Metabolism* **40**: 1305-1310

Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH (2003) Type I glutaric aciduria, part 1: Natural history of 77 patients. *Am J Med Genet* **121C**: 38-52.

Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, Botto LD, Pasquali M, Longo N (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* **106**: 430-8.

Wang Q, Li X, Ding Y, Liu Y, Song J, Yang Y (2014). Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type 1. *Brain Dev* **36**: 813-822.

#### Evidenzniveau 3

Ituk US, Allen TK, Habib AS (2013) The peripartum management of a patient with glutaric aciduria type 1. *J Clin Anesth* **25**: 141-145.

#### Evidenzniveau 4

Secombe DW, James L, Booth F (1986) L-Carnitine treatment in glutaric aciduria type I. *Neurology* **36**: 264-267.

Yannicelli S, Rohr F, Warman FL (1994) Nutrition support for glutaric acidemia type I. *J Am Diet Assoc* **94**: 183-191.

**Empfehlung 20.** Ab dem 7. Lebensjahr **sollten** jährliche Untersuchungen der Nierenfunktion erfolgen (siehe **Tab. 5; Empfehlung, Empfehlungsgrad B**).

<b>Empfehlung 20</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2++ bis 4 (mäßig bis hoch)
<b>Priorität des Problems</b>	Mäßig
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Mäßig bis hoch
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte</b>	Mäßig; frühzeitige Identifizierung einer abnehmenden Nierenfunktion als extrazerebrale Organmanifestation, aber bislang noch kein Patient bekannt, bei dem eine Dialyse erforderlich wurde
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Nutzen/Kennntnis überwiegt (weniger eindeutig) der unerwünschten Wirkung, d.h. dem Risiko, eine chronische Nierenfunktionsstörung zu entwickeln.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Gut
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Kosten gering, tolerabel
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut (im Rahmen regelmäßiger Verlaufsuntersuchungen)
<b>Empfehlungsgrad</b>	Empfehlung, Empfehlungsgrad B
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (24/24)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	<p>Mehrere klinische und grundlagenwissenschaftliche Studien der letzten Jahre beschreiben eine renale Beteiligung bei Glutarazidurie Typ 1. Jugendliche und Erwachsene zeigen eine erhöhte Rate chronischer Nierenfunktionsstörungen, unabhängig vom neurologischen Phänotyp (Kölker et al. 2015). Eine weitere Studie berichtete von einer Abnahme der Nierenfunktion mit Beginn im Schulalter (Boy et al. 2018). Diese Beobachtung wurde in einer anderen Studie zwar nicht belegt, es bestehen hier allerdings methodische Schwächen (Strauss et al. 2020). Ebenso ist ein Fall eines letal verlaufenen atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms bekannt (Du Moulin et al. 2017).</p> <p>Zur Nierenfunktionsmessung sollte die Bestimmung von Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff im Blut erfolgen (Berechnung der glomerulären Filtrationsrate/GFR nach Schwartz-Formel; einfach/kombinierte Formel). Bei dystrophen Patienten kann das Kreatinin vermindert sein. Screening-Untersuchungen im Spot-Urin ermöglichen ggf. eine Differenzierung von tubulärer vs. glomerulärer Nephropathie (Eiweiß-Kreatinin Quotienten, <math>\alpha_1/\beta_2</math>-Mikroglobulin). Die im Gegensatz hierzu aufwendige Messung im 24-h- Sammelurin muss für eine valide Interpretation stets methodisch korrekt und zuverlässig durchgeführt werden, und ist <i>per se</i> im Aufwand nicht gerechtfertigt. Sonographische Verlaufsuntersuchungen zum Screening der Nierenfunktion sind nicht sinnvoll.</p>

## Literatur

### Evidenzniveau 2++

Boy N, Mengler K, Thimm E, et al (2018) Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* **83**: 970-979.

### Evidenzniveau 2+

Hagos Y, Krick W, Bräulke T, Muhlhausen C, Burckhardt G, Burckhardt BC (2008) Organic anion transporters OAT1 and OAT4 mediate the high affinity transport of glutarate derivatives accumulating in patients with glutaric acidurias. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* **457**: 223-231.

Kolker S, Dobbelaere D, Haberle J, et al (2015) Networking Across Borders for Individuals with Organic Acidurias and Urea Cycle Disorders: The E-IMD Consortium. *JIMD Rep* **22**: 29-38.

Kolker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, et al (2015) The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis* **38**: 1041-1057.

Strauss KA, Williams KB, Carson VJ, et al (2020) Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades. *Mol Genet Metab* **131**: 325-340.

### Evidenzniveau 3

- du Moulin M, Thies B, Blohm M, et al (2017) Glutaric Aciduria Type 1 and Acute Renal Failure: Case Report and Suggested Pathomechanisms. *JIMD Rep* **39**: 25-30.
- Jamuar SS, Newton SA, Prabhu SP, et al (2012) Rhabdomyolysis, acute renal failure, and cardiac arrest secondary to status dystonicus in a child with glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* **106**: 488-490.
- Pode-Shakked B, Marek-Yagel D, Rubinshtein M, et al (2014) Glutaric Aciduria type I and acute renal failure - Coincidence or causality? *Mol Genet Metab Rep* **1**: 170-175.
- Poge AP, Autschbach F, Korall H, Trefz FK, Mayatepek E (1997) Early clinical manifestation of glutaric aciduria type I and nephrotic syndrome during the first months of life. *Acta paediatrica* **86**: 1144-1147.
- Stellmer F, Keyser B, Burckhardt BC, et al (2007) 3-Hydroxyglutaric acid is transported via the sodium-dependent dicarboxylate transporter NaDC3. *J Mol Med (Berl)* **85**: 763-770.

### Evidenzniveau 4

- Muhlhausen C, Burckhardt BC, Hagos Y, et al (2008) Membrane translocation of glutaric acid and its derivatives. *J Inherit Metab Dis* **31**: 188-193.
- Thies B, Meyer-Schwesinger C, Lamp J, et al (2013) Acute renal proximal tubule alterations during induced metabolic crises in a mouse model of glutaric aciduria type 1. *Biochimica et biophysica acta* **1832**: 1463-1472.

**Empfehlung 21.** Patienten **sollten** in den ersten 3 Lebensjahren aufgrund des erhöhten Risikos für die Entwicklung subduraler Blutungen bereits nach Schädelprellung („minimal head trauma“) oder leichtgradigem Schädel-Hirn-Trauma („mild head trauma“) für mindestens 24h stationär überwacht werden (**Empfehlung, Empfehlungsgrad B**).

<b>Empfehlung 21</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	1- bis 4 (mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Mäßig bis Hoch
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Mäßig, Outcome-Effekt der Maßnahme der stationären Überwachung wurde nicht systematisch untersucht, aber die Maßnahme wird durch klinische Erfahrung gestützt.
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt wahrscheinlich den Schaden.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Gut
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken. Mögliche Sekundärfolgen von Hirnblutungen können bei stationärer Überwachung frühzeitig erkannt und entsprechend behandelt werden. Effekt aber nicht systematisch untersucht
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Empfehlung, Empfehlungsgrad B
<b>Konsensstärke</b>	Konsens (22/24, bei 2 Enthaltungen)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	<p>Auch nach leichtgradigem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) oder „minimal head trauma“ sollte eine stationäre Überwachung für mindestens 24 Stunden erfolgen. Das klinische Monitoring sollte dann engmaschig durchgeführt werden. Die klinische Überwachung vermindert nachweislich die Häufigkeit durchgeführter CT-Untersuchungen (Singh et al. 2020).</p> <p>Die Häufigkeit von Subduralhämatomen (SDH) nach einem SHT bei Patienten mit Glutarazidurie Typ 1 wurde bislang nicht systematisch untersucht, und ist schwer zu eruieren, da sich nicht alle Eltern nach jedem „minor head trauma“ in der Klinik vorstellen. Eine aktuelle Studie berichtete von zwei Patienten mit SDH nach SHT und zeigte zudem, dass (1) der SDH-Peak zwischen 10-14 Monaten liegt, (2) SDH nicht nach 24 (lt. Literatur nicht nach 36) Lebensmonaten entstehen und (3) bislang nur <i>High Excretor</i>-Patienten mit Entwicklung eines SDH beschrieben wurden (Boy et al. 2021). Nur sehr selten besteht bei betroffenen Patienten eine klinische Makrozephalie, meist besteht eine <i>relative</i> Makrozephalie mit erweiterten äußeren Liquorräumen, d.h. eine Disproportion der intrakraniellen Verhältnisse (Schädelhöhle vs. Hirn → erweiterte Arachnoidalräume). Diese Disproportion verbessert sich mit zunehmendem Alter.</p> <p>Die Risiko-Nutzen-Abwägung ist schwierig, da zum Effekt der Überwachungs-Maßnahme keine Daten vorliegen. Der mögliche Nutzen für den Patienten (Früherkennung eines klinisch relevanten SDH und frühzeitige Interventionsmöglichkeit) überwiegt aber nach klinischer Erfahrung der Leitliniengruppe den möglichen Schaden (z.B. Verunsicherung bei den betroffenen Familien, häufigere Hospitalisierungen). Es besteht eine hohe Priorität des Problems bei guter Machbarkeit für und Akzeptanz durch die Patienten. Der abgeschwächte Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.</p>

#### Literatur

##### Evidenzniveau 1-

Astrand R, Rosenlund C, Uden J, Scandinavian Neurotrauma C (2016) Scandinavian guidelines for initial management of minor and moderate head trauma in children. *BMC Med* 14: 33.

Saltzman D, Skube M (2021) Accidental trauma of infancy: emergency department evaluation and management. *Pediatr Emerg Med Pract* 18: 1-39.

##### Evidenzniveau 2+

Boy N, Mohr A, Garbade SF, et al (2021) Subdural hematoma in glutaric aciduria type 1: High excreters are prone to incidental SDH despite newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. doi: 10.1002/jimd.12436. Online ahead of print.

Singh S, Hearps SJC, Borland ML, et al (2020) The Effect of Patient Observation on Cranial Computed Tomography Rates in Children With Minor Head Trauma. *Acad Emerg Med* **27**: 832-843.

Abid Z, Kuppermann N, Tancredi DJ, Dayan PS (2021) Risk of Traumatic Brain Injuries in Infants Younger than 3 Months With Minor Blunt Head Trauma. *Ann Emerg Med* **78**: 321-330.

Velasco R, Moore CM, Deiratany S, et al (2021) Variability in the management and imaging use in paediatric minor head trauma in European emergency departments. A Research in European Pediatric Emergency Medicine study. *Eur J Emerg Med* **28**: 196-201.

#### Evidenzniveau 2-

Stein SC, Spettell C (1995) The Head Injury Severity Scale (HISS): a practical classification of closed-head injury. *Brain Inj* **9**: 437-44.

Vester ME, Visser G, Wijburg FA, van Spronsen FJ, Williams M, van Rijn RR (2016) Occurrence of subdural hematomas in Dutch glutaric aciduria type 1 patients. *Eur J Pediatr* **175**: 1001-1006.

#### Evidenzniveau 3

Carman KB, Aydogdu SD, Yakut A, Yarar C (2012) Glutaric aciduria type 1 presenting as subdural haematoma. *J Paediatr Child Health* **48**: 712.

Woelfle J, Kreft B, Emons D, et al (1996) Subdural hematoma and glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* **26**: 779-781.

Zielonka M, Braun K, Bengel A, Seitz A, Kölker S, Boy N (2015) Severe acute subdural hemorrhage in a patient with glutaric aciduria type I after minor head trauma: A case report. *J Child Neurol* **30**: 1065-1069.

#### Evidenzniveau 4

Vester ME, Bilo RA, Karst WA, Daams JG, Duijst WL, van Rijn RR (2015) Subdural hematomas: Glutaric aciduria type 1 or abusive head trauma? A systematic review. *Forensic Sci Med Pathol* **11**: 405-415.

**Empfehlung 22.** Bei Auftreten klinisch-neurologischer Symptome oder deren signifikanter Verschlechterung sollte in allen Altersstufen eine MRT-Untersuchung des Schädels durchgeführt werden (**Empfehlung, Empfehlungsgrad B**).

<b>Empfehlung 22</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2+ bis 4 (mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Mäßig
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Mäßig
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt die Risiken.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken. Vermeidung unnötiger Kosten durch Vermeidung nicht indizierter Untersuchungen.
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Empfehlung, Empfehlungsgrad B
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (23/24, bei 1 Enthaltung)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Bei Auftreten klinisch-neurologischer Symptome oder deren signifikanter Verschlechterung sollte stets eine zerebrale MRT-Bildgebung durchgeführt werden. In den meisten Fällen überwiegt der Nutzen für den Patienten den Schaden (z.B. Detektion einer Subduralblutung, oder eines möglichen ZNS-Tumors), in anderen Fällen ist der klinische Nutzen weniger eindeutig (z.B. bei Verschlechterung einer bereits bestehenden dystonen Bewegungsstörung). Der abgeschwächte Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen. Kraniale MRT-Untersuchungen zeigen häufig ein charakteristisches Muster mit Veränderungen der grauen und weißen Substanz und eine Erweiterung der äußeren Liquorräume. MRT-Untersuchungen haben allerdings bislang keinen gesicherten Stellenwert in der regulären Verlaufsuntersuchung (Details siehe auch <b>Empfehlung 23</b> ). Durch Vermeidung unnötiger Untersuchungen können unnötige Kosten vermieden werden (positiver Effekt auf den Ressourcenverbrauch).

## Literatur

### Evidenzniveau 2+

- Boy N, Garbade SF, Heringer J, Seitz A, Kolker S, Harting I (2019) Patterns, evolution, and severity of striatal injury in insidious- vs acute-onset glutaric aciduria type 1. *J Inherit Metab Dis* **42**: 117-127.
- Garbade SF, Greenberg CR, Demirkol M, et al (2014) Unravelling the complex mri pattern in glutaric aciduria type i using statistical models-a cohort study in 180 patients. *J Inherit Metab Dis* **37**: 763-773.
- Harting I, Neumaier-Probst E, Seitz A, et al (2009) Dynamic changes of striatal and extrastriatal abnormalities in glutaric aciduria type I. *Brain* **132**: 1764-1782.
- Harting I, Boy N, Heringer J, et al (2015) (1)H-MRS in glutaric aciduria type 1: Impact of biochemical phenotype and age on the cerebral accumulation of neurotoxic metabolites. *J Inherit Metab Dis* **38**: 829-838.
- Strauss KA, Lazovic J, Wintermark M, Morton DH (2007) Multimodal imaging of striatal degeneration in Amish patients with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain* **130**: 1905-1920.
- Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, Botto LD, Pasquali M, Longo N (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* **106**: 430-8.

### Evidenzniveau 2-

- Boy N, Heringer J, Brackmann R, et al (2017) Extrastriatal changes in patients with late-onset glutaric aciduria type I highlight the risk of long-term neurotoxicity. *Orphanet J Rare Dis* **12**: 77.
- Mohammad SA, Abdelkhalek HS, Ahmed KA, Zaki OK (2015) Glutaric aciduria type 1: Neuroimaging features with clinical correlation. *Pediatr Radiol* **45**: 1696-1705.
- Piercy H, Yeo M, Yap S, Hart AR (2019) What are the information needs of parents caring for a child with Glutaric aciduria type 1? *BMC Pediatr* **19**:349.

Strauss KA, Williams KB, Carson VJ, et al (2020) Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades. *Mol Genet Metab* **131**: 325-340.

Vester ME, Visser G, Wijburg FA, van Spronsen FJ, Williams M, van Rijn RR (2016) Occurrence of subdural hematomas in Dutch glutaric aciduria type 1 patients. *Eur J Pediatr* **175**: 1001-1006.

Zayed H, El Khayat H, Tomoum H, et al (2019) Clinical, biochemical, neuroradiological and molecular characterization of Egyptian patients with glutaric acidemia type 1. *Metab Brain Dis* **34**:1231-1241.

### Evidenzniveau 3

Brismar J and Ozand PT (1995) CT and MR of the brain in glutaric acidemia type I: a review of 59 published cases and a report of 5 new patients. *Am J Neuroradiol* **16**: 675-683.

Gelener P, Severino M, Diker S, et al (2020) Adult-onset glutaric aciduria type I: rare presentation of a treatable disorder. *Neurogenetics* **21**:179-186.

Herskovitz M, Goldsher D, Sela BA, Mandel H (2013) Subependymal mass lesions and peripheral polyneuropathy in adult-onset glutaric aciduria type I. *Neurology* **81**: 849-850.

Jamuar SS, Newton SA, Prabhu SP, Hecht L, Costas KC, Wessel AE, Harris DJ, Anselm I, Berry GT (2012) Rhabdomyolysis, acute renal failure, and cardiac arrest secondary to status dystonicus in a child with glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* **106**: 488-490.

Kurtcan S, Aksu B, Alkan A, Guler S, Iscan A (2015) MRS features during encephalopathic crisis period in 11 years old case with GA-1. *Brain Dev* **37**: 546-51.

Lee CS, Chien YH, Peng SF, et al (2013) Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening. *Metab Brain Dis* **28**: 61-67.

Numata-Uematsu Y, Sakamoto O, Kakisaka Y, et al (2017) Reversible brain atrophy in glutaric aciduria type 1. *Brain Dev* **39**: 532-535.

Patel B, Pendyal S, Kishnani PS, McDonald M, Bailey L (2018) Early Diagnosed and Treated Glutaric Acidemia Type 1 Female Presenting with Subependymal Nodules in Adulthood. *JIMD Rep* **40**: 85-90.

Pierson TM, Nezhad M, Tremblay MA, et al (2015) Adult-onset glutaric aciduria type I presenting with white matter abnormalities and subependymal nodules. *Neurogenetics* **16**: 325-328.

Serrano Russi A, Donoghue S, Boneh A, Manara R, Burlina AB, Burlina AP (2018) Malignant brain tumors in patients with glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* **125**: 276-280.

Thomas A, Dobbels EFM, Springer PE, Ackermann C, Cotton MF, Laughton B (2018) Favourable outcome in a child with symptomatic diagnosis of Glutaric aciduria type 1 despite vertical HIV infection and minor head trauma. *Metab Brain Dis* **33**: 537-544.

Tsai FC, Lee HJ, Wang AG, et al (2017) Experiences during newborn screening for glutaric aciduria type 1: Diagnosis, treatment, genotype, phenotype, and outcomes. *J Chin Med Assoc* **80**: 253-261.

Twomey EL, Naughten ER, Donoghue VB, Ryan S (2003) Neuroimaging findings in glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* **33**: 823-830.

Zhang X, Luo Q (2017) Clinical and laboratory analysis of late-onset glutaric aciduria type I (GA-I) in Uighur: A report of two cases. *Exp Ther Med* **13**: 560-566.

Zielonka M, Braun K, Bengel A, Seitz A, Kölker S, Boy N (2015) Severe acute subdural hemorrhage in a patient with glutaric aciduria type I after minor head trauma: A case report. *J Child Neurol* **30**: 1065-1069.

### Evidenzniveau 4

Tuncel AT, Boy N, Morath MA, Horster F, Mutze U, Kolker S (2018) Organic acidurias in adults: late complications and management. *J Inherit Metab Dis* **41**: 765-776.

Vester ME, Bilo RA, Karst WA, Daams JG, Duijst WL, van Rijn RR (2015) Subdural hematomas: Glutaric aciduria type 1 or abusive head trauma? A systematic review. *Forensic Sci Med Pathol* **11**: 405-415.

**Statement 2:** Die Mindestkriterien für die MRT-Technik umfassen: altersangepasste Sequenzen, axiale T2-, FLAIR und T1-gewichtete Sequenzen, eine diffusionsgewichtete Sequenz mit Nachberechnung der Karten des scheinbaren Diffusionskoeffizienten („ADC maps“), sowie, falls technisch möglich, eine 3D-Sequenz für die Detektion kleiner, subependymaler Noduli.

**Fragestellung an Neuroradiologie:** Veränderungen des Striatum? Extrastriatale Veränderungen der tiefen grauen und/oder der weißen Substanz? Frontotemporale Hypoplasie? Subependymale Noduli am Rand der Seitenventrikel? Andersartige raumfordernde Veränderungen? Subdurale Hämatome/Hygrome?

**Empfehlung 23.** Zur Detektion bzw. Verlaufskontrolle von extrastriatalen Veränderungen (v.a. subependymaler Noduli und Veränderungen der weißen Substanz) **können** ab dem Alter von 10 Jahren zusätzliche MRT-Untersuchungen (Frequenz abhängig von den Befunden, z.B. alle 2-5 Jahre) durchgeführt werden (**offene Empfehlung, Empfehlungsgrad 0**).

<b>Empfehlung 23</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2+ bis 3 (mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Mäßig
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Hoch
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Mäßig
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Für serielle MRT-Untersuchungen ohne klinisch-neurologische Verschlechterung bzw. von asymptomatischen Patienten gibt es keinen nachgewiesenen Nutzen für den Patienten. Die Detektion extrastriataler Manifestationen kann eine klinische Relevanz entwickeln.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Gut
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Nur notwendige Untersuchungen sollten durchgeführt werden.
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Vermeidung unnötiger Kosten
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Offene Empfehlung, Empfehlungsgrad 0
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (23/24, bei 1 Enthaltung)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	<p>Serielle MRT-Untersuchungen können zwar MR-morphologisch eine Therapie-Effektivität nachweisen, z.B. die Rückbildung frontotemporaler Hypoplasie als Korrelat einer effektiven Reduktion der Neurotoxizität in der Frühphase (Harting et al. 2009, Numata-Uematsu et al. 2017), haben aber keine unmittelbare klinische Relevanz. Ein weiteres Argument für serielle MRT-Untersuchungen wäre die dadurch ermöglichte Detektion von <i>insidious onset</i> Veränderungen im dorsolateralen Putamen, welche teilweise eine langjährige Latenz bis zur klinischen Manifestation einer Dystonie zeigen (Boy et al. 2019). Es gibt allerdings keine Daten zur Effektivität einer möglichen präventiven Fördertherapie, die Zeitpunkt und Ausmaß der Dystonie positiv beeinflussen würde.</p> <p>Aufgrund der Datenlage und der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe werden daher keine seriellen MRT-Untersuchungen ohne klinische Indikation empfohlen, da die klinische Relevanz extrastriataler Veränderungen (z.B. Malignitätsrisiko, Risiko für die Entwicklung von Liquorzirkulationsstörungen) derzeit noch unklar ist.</p> <p>Ab dem Alter von 10 Jahren können MRT-Untersuchungen in größeren Abständen, abhängig von den Befunden, durchgeführt werden. Diese dienen zur Darstellung extrastriataler Veränderungen, insbesondere subependymaler Noduli (Beginn ab ca. 12 Jahre, meist bei spät diagnostizierten Patienten, aber auch bei einzelnen Patienten aus dem Neugeborenen-Screening beschrieben in Patel et al. 2018 und Boy et al. 2019), deren histopathologische Entität aber bislang nicht untersucht wurde. Einer der 3 bislang berichteten ZNS-Tumorpatienten in der Studie Serrano-Russi et al. 2018 zeigte vor Tumormanifestation einen Nodulus, aber es wurden keine Follow-Up-Untersuchungen durchgeführt, und die kausale Assoziation ist unsicher.</p> <p>Die Empfehlungen zur MRT-Technik und Fragestellung wurden als ergänzendes <b>Statement 2</b> aufgenommen.</p>

## Literatur

### Evidenzniveau 2+

- Boy N, Garbade SF, Heringer J, Seitz A, Kolker S, Harting I (2019) Patterns, evolution, and severity of striatal injury in insidious- vs acute-onset glutaric aciduria type 1. *J Inherit Metab Dis* **42**: 117-127.
- Garbade SF, Greenberg CR, Demirkol M, et al (2014) Unravelling the complex mri pattern in glutaric aciduria type i using statistical models-a cohort study in 180 patients. *J Inherit Metab Dis* **37**: 763-773.

Harting I, Neumaier-Probst E, Seitz A, et al (2009) Dynamic changes of striatal and extrastriatal abnormalities in glutaric aciduria type I. *Brain* **132**: 1764-1782.

Harting I, Boy N, Heringer J, et al (2015) (1)H-MRS in glutaric aciduria type 1: Impact of biochemical phenotype and age on the cerebral accumulation of neurotoxic metabolites. *J Inherit Metab Dis* **38**: 829-838.

Strauss KA, Lazovic J, Wintermark M, Morton DH (2007) Multimodal imaging of striatal degeneration in Amish patients with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain* **130**: 1905-1920.

#### Evidenzniveau 2-

Boy N, Heringer J, Brackmann R, et al (2017) Extrastriatal changes in patients with late-onset glutaric aciduria type I highlight the risk of long-term neurotoxicity. *Orphanet J Rare Dis* **12**: 77.

Mohammad SA, Abdelkhalek HS, Ahmed KA, Zaki OK (2015) Glutaric aciduria type 1: Neuroimaging features with clinical correlation. *Pediatr Radiol* **45**: 1696-1705.

Piercy H, Yeo M, Yap S, Hart AR (2019) What are the information needs of parents caring for a child with Glutaric aciduria type 1? *BMC Pediatr* **19**:349.

Zayed H, El Khayat H, Tomoum H, et al (2019) Clinical, biochemical, neuroradiological and molecular characterization of Egyptian patients with glutaric acidemia type 1. *Metab Brain Dis* **34**: 1231-1241.

#### Evidenzniveau 3

Brismar J and Ozand PT (1995) CT and MR of the brain in glutaric acidemia type I: a review of 59 published cases and a report of 5 new patients. *Am J Neuroradiol* **16**: 675-683.

Gelener P, Severino M, Diker S, et al (2020) Adult-onset glutaric aciduria type I: rare presentation of a treatable disorder. *Neurogenetics* **21**: 179-186.

Herskovitz M, Goldsher D, Sela BA, Mandel H (2013) Subependymal mass lesions and peripheral polyneuropathy in adult-onset glutaric aciduria type I. *Neurology* **81**: 849-850.

Numata-Uematsu Y, Sakamoto O, Kakisaka Y, et al (2017) Reversible brain atrophy in glutaric aciduria type 1. *Brain Dev* **39**: 532-535.

Patel B, Pendyal S, Kishnani PS, McDonald M, Bailey L (2018) Early Diagnosed and Treated Glutaric Acidemia Type 1 Female Presenting with Subependymal Nodules in Adulthood. *JIMD Rep* **40**: 85-90.

Pierson TM, Nezhad M, Tremblay MA, Lewis R, Wong D, Salamon N, Sicotte N (2015) Adult-onset glutaric aciduria type I presenting with white matter abnormalities and subependymal nodules. *Neurogenetics* **16**: 325-328.

Serrano Russi A, Donoghue S, Boneh A, Manara R, Burlina AB, Burlina AP (2018) Malignant brain tumors in patients with glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* **125**: 276-280.

Tsai FC, Lee HJ, Wang AG, et al (2017) Experiences during newborn screening for glutaric aciduria type 1: Diagnosis, treatment, genotype, phenotype, and outcomes. *J Chin Med Assoc* **80**: 253-261.

Twomey EL, Naughten ER, Donoghue VB, Ryan S (2003) Neuroimaging findings in glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* **33**: 823-830.

Zhang X, Luo Q (2017) Clinical and laboratory analysis of late-onset glutaric aciduria type I (GA-I) in Uighur: A report of two cases. *Exp Ther Med* **13**: 560-566.

**Empfehlung 24.** Intelligenz, Motorik und Sprache **sollten** zur Früherkennung von Defiziten und zur frühzeitigen Einleitung von Fördermaßnahmen regelmäßig überprüft werden. Für die Untersuchung motorisch oder kognitiv schwer beeinträchtigter Patienten **sollten** adaptierte Testverfahren verwendet werden (siehe Tab. 4; **Empfehlung, Empfehlungsgrad B**).

<b>Empfehlung 24</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2++ bis 3 (mäßig bis hoch)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Mäßig
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte/ klinische Erfahrung</b>	Hoch, das Risiko einer Entwicklungsstörung ist vorhanden, daher besteht das Recht des Patienten auf Monitoring zur Einleitung frühzeitiger Interventionen.
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt den Schaden (weniger eindeutig)
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	(Sehr) hohe Präferenz, Eltern können nicht alle Defizite des Kindes in ihrer täglichen Beobachtung erfassen und wünschen sich frühzeitige Detektion möglicher Defizite für eine gezielte Fördertherapie.
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Ethisch bedeutsam, nicht-invasive Diagnostik
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken (geringe Kosten)
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Empfehlung, Empfehlungsgrad B
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (24/24)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	<p>Bislang gab es nur kleine Fallstudien mit heterogenen Ergebnissen zum kognitiven Outcome bei GA1. Eine aktuelle Studie zeigt, dass biochemische High Excretor-Patienten im Vgl. zu Low Excretor-Patienten ein um eine Standardabweichung schlechteres kognitives Leistungsniveau zeigen, und bei insgesamt 30% des früh behandelten Neugeborenencreening-Kollektivs Förderbedarf besteht (Märtner et al. 2021). Die Entwicklung der kognitiven Funktionen war in dieser Studie über die Zeit stabil. Bei erwachsenen (spät diagnostizierten) Patienten wurde allerdings ein kognitiver Abbau gezeigt (Boy et al. 2017, Gelener et al. 2020).</p> <p>Für schwer dystone Patienten werden spezielle Testverfahren empfohlen:  Für Patienten, deren kognitive Fähigkeiten für eine Teilnahme an einem IQ-Test ausreichen:  <i>Raven's Progressive Matrices 2</i> (2019): Intelligenztestverfahren zur nonverbalen Beurteilung von kognitiven Fähigkeiten  Für Patienten, deren kognitive Fähigkeiten für eine Teilnahme an einem IQ-Test <i>nicht</i> ausreichen:  <i>Die Vineland Adaptive Behavior Scales - Third Edition</i> (2021): Fremdbeurteilung der adaptiven Fähigkeiten (als Indikator für Intelligenz) durch Eltern oder Lehrer.</p> <p>Der Evidenzgrad ist mäßig bis hoch, die Konsistenz der Evidenz ebenso. Es besteht eine hohe Priorität des Problems sowie eine hohe klinische Relevanz, denn Förderbehandlungen sollten frühzeitig initiiert werden. Es besteht das Recht des Patienten auf eine regelmäßige Überprüfung der unterschiedlichen Entwicklungsbereiche, damit bei spezifischen Problemen frühzeitig entsprechende Interventionen eingeleitet werden können. Hier besteht eine hohe Patientenpräferenz. Der Nutzen für den Patienten überwiegt den Schaden. Die Machbarkeit für den Patienten ist gut. Es bestehen keine gesundheitsökonomischen Bedenken, die Kosten der notwendigen Untersuchungen sind gering. Andererseits können mögliche Behandlungskosten von erst spät entdeckten Entwicklungsdefiziten vermieden werden. Der abgeschwächte Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.</p>

#### Literatur

Evidenzniveau 2++

Boy N, Mengler K, Thimm E, et al (2018) Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* **83**: 970-979.

Märtner EMC, Thimm E, Guder P et al (2021) The biochemical subtype is a predictor for cognitive function in glutaric aciduria type 1: a national prospective follow-up study, *Sci Rep* **11**: 19300.

#### Evidenzniveau 2+

Boy N, Heringer J, Haegi G, et al (2015) A cross-sectional controlled developmental study of neuropsychological functions in patients with glutaric aciduria type I. *Orphanet J Rare Dis* **10**: 163.

Boy N, Garbade SF, Heringer J, Seitz A, Kolker S, Harting I (2019) Patterns, evolution, and severity of striatal injury in insidious- vs acute-onset glutaric aciduria type 1. *J Inherit Metab Dis* **42**: 117-127.

#### Evidenzniveau 2-

Beauchamp MH, Boneh A, Anderson V (2009) Cognitive, behavioural and adaptive profiles of children with glutaric aciduria type I detected through newborn screening. *J Inherit Metab Dis* **32**: S207-213

Boneh A, Beauchamp M, Humphrey M, Watkins J, Peters H, Yapliito-Lee J (2008) Newborn screening for glutaric aciduria type I in Victoria: treatment and outcome. *Mol Genet Metab* **94**: 287-291

Boy N, Heringer J, Brackmann R, et al (2017) Extrastriatal changes in patients with late-onset glutaric aciduria type I highlight the risk of long-term neurotoxicity. *Orphanet J Rare Dis* **12**: 77.

Couce ML, López-Suárez O, Bóveda MD, et al (2013) A Glutaric aciduria type I: Outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol* **17**: 383-389.

Imerci A, Strauss KA, Oleas-Santillan GF, Miller F (2020) Orthopaedic manifestations of glutaric acidemia Type 1. *J Child Orthop* **14**.

Larsson & Goodman

Strauss KA, Williams KB, Carson VJ, et al (2020) Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades. *Mol Genet Metab* **131**: 325-340.

Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, Botto LD, Pasquali M, Longo N (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* **106**: 430-8.

Yang L, Yin H, Yang R, Huang X (2011) Diagnosis, treatment and outcome of glutaric aciduria type I in Zhejiang Province, China. *Med Sci Monit* **17**: PH55-59.

Zayed H, El Khayat H, Tomoum H, et al (2019) Clinical, biochemical, neuroradiological and molecular characterization of Egyptian patients with glutaric acidemia type 1. *Metab Brain Dis* **34**: 1231-1241.

#### Evidenzniveau 3

Bernstein LE, Coughlin CR, Drumm M, Yannicelli S, Rohr F (2020) Inconsistencies in the Nutrition Management of Glutaric Aciduria Type 1: An International Survey. *Nutrients* **12**: 3162.

Brown A, Crowe L, Beauchamp MH, Anderson V, Boneh A (2015) Neurodevelopmental profiles of children with glutaric aciduria type I diagnosed by newborn screening: A follow-up case series. *JIMD Rep* **18**: 125-134.

Gelener P, Severino M, Diker S, et al (2020) Adult-onset glutaric aciduria type I: rare presentation of a treatable disorder. *Neurogenetics* **21**: 179-186.

Gupta N, Singh PK, Kumar M, et al (2015) Glutaric acidemia type 1-clinico-molecular profile and novel mutations in gcdh gene in indian patients. *JIMD Rep* **21**: 45-55.

Herskovitz M, Goldsher D, Sela BA, Mandel H (2013) Subependymal mass lesions and peripheral polyneuropathy in adult-onset glutaric aciduria type I. *Neurology* **81**: 849-850.

Lee CS, Chien YH, Peng SF, et al (2013) Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening. *Metab Brain Dis* **28**: 61-67.

Numata-Uematsu Y, Sakamoto O, Kakisaka Y, et al (2017) Reversible brain atrophy in glutaric aciduria type 1. *Brain Dev* **39**: 532-535.

Qian GL, Hong F, Tong F, Fu HD, Liu AM (2016) Recurrent rhabdomyolysis and glutaric aciduria type I: a case report and literature review. *World J Pediatr* **12**: 368-371.

Thomas A, Dobbels EFM, Springer PE, Ackermann C, Cotton MF, Laughton B (2018) Favourable outcome in a child with symptomatic diagnosis of Glutaric aciduria type 1 despite vertical HIV infection and minor head trauma. *Metab Brain Dis* **33**: 537-544.

Tsai FC, Lee HJ, Wang AG, et al (2017) Experiences during newborn screening for glutaric aciduria type 1: Diagnosis, treatment, genotype, phenotype, and outcomes. *J Chin Med Assoc* **80**: 253-261.

**Empfehlung 25.** Mit Erreichen des Jugendalters **solte** abhängig von den lokal verfügbaren Versorgungsstrukturen eine Transition (interdisziplinäre pädiatrisch-internistische Sprechstunde) mit anschließendem Transfer in die Erwachsenenmedizin thematisiert und strukturiert umgesetzt werden (**Empfehlung, Empfehlungsgrad B**).

<b>Empfehlung 25</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	3 (niedrig)
<b>Priorität des Problems</b>	hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Mäßig
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte</b>	Hoch, der klinische Langzeitverlauf ist ungewiss, das Risiko eines sog. loss to follow-up ist vorhanden.
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt den Schaden.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Variable Machbarkeit, da die Strukturen vielerorts fehlen
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Ethisch bedeutsam, nicht-invasive relevante Maßnahme
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Je nach Setting evtl. erhebliche Kosten (Personal)
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Abhängig vom jeweiligen Standort
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Empfehlung, Empfehlungsgrad B
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (23/24, bei 1 Enthaltung)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	<p>Unterschieden werden die Begriffe Transition (Wechsel in die Rolle des erwachsenen Patienten) und Transfer (Wechsel des Patienten in eine andere Versorgungseinrichtung). Zu regelmäßigen Zeitpunkten (z.B. ab dem 14. Lebensjahr) sollte die Transition während der ambulanten Verlaufsuntersuchungen thematisiert und strukturiert umgesetzt werden. Eine Kontaktaufnahme mit der Erwachsenenambulanz sollte frühzeitig erfolgen und zum vorgesehenen Zeitpunkt eine gemeinsame Vorstellung im Rahmen einer interdisziplinären Sprechstunde organisiert werden. Nur wenn die Möglichkeit einer Betreuung durch einen Erwachsenenmediziner bzw. einer Erwachsenenambulanz nicht gegeben ist, sollen die Patienten weiterhin im bisherigen Behandlungszentrum betreut werden.</p> <p>Eine wachsende Anzahl von Publikationen zu strukturierten Versorgungsabläufen ist mittlerweile verfügbar.</p>

## Literatur

### Evidenzniveau 3

- Gerlac F, Glaeske G, Haubitz M, et al (2009). Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Koordination und Integration- Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens. In: Sondergutachten (<https://www.svr-gesundheit.de/index.php?id=14>).
- Mönkemöller K, Mirza J, Weiß M (2017). Wandel in der Versorgung chronisch kranker Kinder und Jugendlicher. Monatsschrift Kinderheilkunde, 165(8), 672-680.
- Grasemann et al (2020). Ein strukturierter Versorgungspfad von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin für Jugendliche und junge Erwachsene mit einer seltenen Erkrankung. Monatsschrift Kinderheilkunde

**Weitere Key Questions (Monitoring) ohne Formulierung einer Empfehlung oder Statements, jeweils mit Erläuterungen im Langtext:**

**Key Question 1:** Sollen Untersuchungen der **Polyneuropathie** Teil des Monitorings sein?

**Key Question 2:** Sollen EEG-Untersuchungen Teil des Monitorings sein?

**Key Question 4:** Sollen pädaudiologische Untersuchungen Teil des Monitorings sein?

### 3. Bezug zu anderen Leitlinien, Neuerungen gegenüber der letzten Revision und Implementierungsstrategie

#### Vergleich mit anderen Leitlinien

Es gibt eine partielle Überschneidung zur AWMF-Leitlinie „*Konfirmationsdiagnostik bei Verdacht auf angeborene Stoffwechselerkrankungen aus dem Neugeborenencreening*“, AWMF-Register-Nr. 027/021. Diese 2019 erstmals revidierte S1-Leitlinie beinhaltet diagnostische Algorithmen für die Bestätigung eines auffälligen Befunds im Neugeborenencreening. Zu den im Neugeborenencreening identifizierten Krankheiten gehört gemäß der vom Gemeinsamen Bundesausschuss erlassenen Richtlinie auch die Glutarazidurie Typ 1. Die Leitlinie Nr. 027/021 gibt jedoch für die Glutarazidurie Typ 1 keine eigenen Empfehlungen zur Konfirmationsdiagnostik, sondern verweist auf den in der hier vorliegenden Leitlinie Nr. 027/018 dargestellten diagnostischen Algorithmus (siehe dort, **Abb. 1**).

Die AWMF-Leitlinie „*Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien*“, AWMF-Register-Nr. 024-012 (Revision von 02/2019), enthält insbesondere Empfehlungen zum allgemeinen Prozessablauf des Neugeborenencreenings und geht nur kurz auf die Glutarazidurie Typ 1 ein, verweist aber für weitere Details auf die hier vorliegende Leitlinie Nr. 027/018. Ansonsten wurden keine weiteren Leitlinien mit explizitem Bezug zur Glutarazidurie Typ 1 identifiziert.

Im Abschnitt *Therapie* (Kapitel „Management neurologischer Komplikationen“) der vorliegenden Leitlinie wird zudem auf die AWMF-Leitlinie „*Dystonie*“, AWMF-Register-Nr. 030-039 (Revision von 02/2021), verwiesen sowie im Abschnitt *Monitoring* (Kapitel „Entwicklungsdiagnostik motorischer und psychologischer Funktionen“) auf die AWMF-Leitlinie „*Umschriebene Entwicklungsstörungen motorischer Funktionen (UEMF)*“, AWMF-Register-Nr. 022-017 (Revision von 05/2020).

#### Änderungen im Rahmen der dritten Leitlinienrevision

Die vorliegende dritte Leitlinienrevision basiert auf den Empfehlungen des aktuellen AWMF-Regelwerks (Version 2.0, 2020), welches weiterhin eine *dreistufige* Einteilung des Empfehlungsgrads vorsieht (siehe Abschnitt *Graduierung der Empfehlung*, S. 6), welche auch der zweiten Revision (2016) zugrunde lag. Die Anzahl der Empfehlungen hat sich in der vorliegenden dritten Revision auf 25 erhöht (vormals 17). Keine der formulierten Empfehlungen der zweiten Revision wurden aufgrund neuerer Studien seit dem Jahr 2016 entkräftet. Insgesamt wurden acht neue Empfehlungen (#5, #9, #14, #15, #20, #21, #23 und #25) sowie zwei neue „Statements“ in die dritte Leitlinienrevision aufgenommen. Drei vormalige Statements wurden in handlungsleitende Empfehlungen umgewandelt.

Im Gegensatz zur englischsprachigen Leitlinienfassung gibt die deutschsprachige Leitlinie keine eigene Stellungnahme zum Verfahren des erweiterten Neugeborenencreenings mittels Tandem-Massenspektrometrie ab. Die Durchführung des Neugeborenencreenings ist eindeutig in einer Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (<http://www.g-ba.de>, siehe unter „Informations-Archiv/Richtlinien/Kinder-Richtlinien“) geregelt.

#### Implementierungsstrategie

Zur Implementierung der vorliegenden dritten Revision der Leitlinie „*Diagnostik, Therapie und Management der Glutarazidurie Typ 1 (Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Defizienz)*“ wurden folgende Verfahren von der Leitliniengruppe selbst unterstützt und veranlasst:

- Kostenfreier Zugang über das Internet (<http://www.awmf.org>; <http://www.aps-med.de>)
- Publikation von bislang drei englischsprachigen Fassungen im *Journal of Inherited Metabolic Disease* (Kölker et al. 2007, 2011; Boy et al. 2017); eine vierte revidierte englischsprachige Fassung der Leitlinie wird ebenfalls zur Publikation eingereicht.
- Diskussion der Ergebnisse der klinischen Studien und der Leitlinie mit der Selbsthilfegruppe *Glutarazidurie e.V.*; kontinuierliche Fortbildungsveranstaltungen mit der Selbsthilfegruppe, Diätspezialisten und Ärzten
- Vorträge auf nationalen und internationalen Kongressen
- Verbreitung des bestehenden, im Jahre 2018 revidierten und in mehrere Sprachen übersetzten Leitfadens für Eltern und Patienten (Druckfassung wird auf Anfrage kostenfrei abgegeben; kostenfreie Bezugsmöglichkeit über das Internet (<http://www.awmf.org>))

## **Finanzierung der Leitlinie**

Die Erarbeitung der vorliegenden dritten Revision der Leitlinie wurde durch die *Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin* (DGKJ) finanziell unterstützt. Die finanziellen Mittel wurden hierbei für die logistische Gesamtorganisation der virtuellen Leitlinientreffen sowie für die Organisation und Durchführung des Präsenztreffens der Leitliniengruppe am 21. September 2021 in Kassel verwendet. Der Leitlinienprozess wurde inhaltlich durch die finanzierende Fachgesellschaft nicht beeinflusst.

## **Aktualisierungsverfahren**

Die Leitlinie ist bis Mai 2027 gültig.

Die der zum dritten Mal revidierten Version zugrunde liegende Literatur wurde systematisch durch die Mitglieder der Leitliniengruppe analysiert. Neue klinische Studien werden zukünftig evaluiert und deren Bedeutung für die aktuelle Leitlinienfassung diskutiert. Grundsätzlich neue wissenschaftliche Erkenntnisse oder Therapieformen mit Änderungskonsequenz werden zukünftig berücksichtigt und vor der geplanten nächsten Revision als Addendum im Internet publiziert.

Ansprechpartner hierfür sind der Leitlinienkoordinator, PD Dr. med. Nikolas Boy (Kontaktdaten siehe S. 56 Haupttext) sowie die Geschäftsstellen der *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen e.V.* (APS) und der *Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin* (DGKJ).

## ***Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten***

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonflikt (IK)-Bewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der Leitliniengruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

Die Definition der IK (keine-gering-moderat-hoch) wurde innerhalb der Leitliniengruppe diskutiert und unter Berücksichtigung aller relevanter (Ausprägung und Relevanz der IK, Funktion der Person in der Leitliniengruppe) sowie protektiver Faktoren (systematischer Leitlinienprozess, repräsentative Gruppe) gemäß aktuellem AWMF-Manual festgelegt.

Die Definitionen der IK wurden festgelegt in „keine“ (=keine IK mit Leitlinienthemabezug), „gering“ (=mehr als 2 honorierte Vorträgen mit Leitlinienthemabezug pro Jahr), „moderat“ (=Beratertätigkeit bei der Industrie mit Leitlinienthemabezug, bezahlte Ko-Autorenschaft mit Leitlinienthemabezug, Advisory Board-Mitgliedschaft bei Industrie mit Leitlinienthemabezug der industriell geförderten Studie), sowie „hoch“ (=Aktienbesitz von Industrie mit Leitlinienbezug, z.B. Aminosäuremischung-Herstellern)

Die Bewertung der IK der leitliniengruppenmitglieder erfolgte durch den Beauftragten für Interessenskonflikte der Leitliniengruppe. Die Bewertung der IK des IK-Beauftragten erfolgte durch die Mitglieder der Leitliniengruppe nach transparenter Darstellung.

„Geringe“ IK hatten keine Konsequenz für die Abstimmungsregelung. Leitlinienmitglieder mit „moderaten“ IK (in der Leitliniengruppe nicht vorhanden), wären von Abstimmungen zu Einzelempfehlungen, die diesen IK betrafen, ausgeschlossen worden. „Hohe“ IK (in der Leitliniengruppe nicht vorhanden) wären mit einer aktiven Teilnahme an den Beratungen der Leitliniengruppe nicht vereinbar gewesen.

### **Leitlinienkoordination: Boy, Nikolas**

#### **Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Management der Glutarazidurie Typ I**

#### **Registernummer: 027-018**

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. med. Ballhausen, Diana	Nutricia Metabolics	Nein	Nein	Nein	Swiss National Science Foundation, Nutricia Metabolics, Sanofi Genzyme	Nein	Mitglied: SSIEM, Mitglied: APS, Mitglied: Swiss Group for Inborn Errors of Metabolism (SGIEM), Wissenschaftliche Tätigkeit: glutaric aciduria type I, Wissenschaftliche Tätigkeit: methylmalonic aciduria, Wissenschaftliche Tätigkeit: inborn errors of metabolism, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: member of ETAC (SSIEM)	kein Thema (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
PD Dr. med. Boy, Nikolas	Nein	Nein	Vitaflo	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Stoffwechselmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Schwerpunkt Glutarazidurie typ 1,	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Wissenschaftliche Tätigkeit: Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin	
PD Dr. phil. Burgard, Peter	Sobi	Nein	Dr. Schär	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörung (Mitglied), Wissenschaftliche Tätigkeit: Stoffwechselmedizin, klinische Versorgungspfade Evidenzbasierte Patienteninformation, Wissenschaftliche Tätigkeit: Psychologische Testung und Evaluation Verhaltensmedizinische Beratung, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ./., Persönliche Beziehung: ./.	kein Thema (keine), keine
Fleissner, Sandra	MetaX GmbH, Am Strassbach 5, 61169 Friedberg, Vitaflo GmbH, industriestr. 17, 61449 Steinbach, Dr. Schär Medical Nutrition GmbH, Dieselstrasse 23, 61191 Rosbach	Nein	Dr. Schär Medical Nutrition GmbH, Dieselstrasse 23, 61191 Rosbach, Stiftung Kindergesundheit, Vitaflo GmbH, industriestr. 17, 61449 Steinbach, Vitaflo GmbH, industriestr. 17, 61449 Steinbach, MetaX GmbH Am Strassbach 5	Dr. Schär Medical Nutrition GmbH, Dieselstrasse 23, 61191 Rosbach, Dr. Schär Medical Nutrition GmbH, Dieselstrasse 23, 61191 Rosbach, Dr. Schär Medical Nutrition GmbH, Dieselstrasse 23, 61191 Rosbach, Dr.	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diätetik	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			61169 Friedberg, Milupa Nutricia GmbH, Am Hauptbahnhof 18, 60329 frankfurt, Dr. Schär Medical Nutrition GmbH, Dieselstrasse 23, 61191 Rosbach, Vitaflo GmbH, Industriestraße 17, 61449 Steinbach, Vitaflo GmbH, Industriestraße 17, 61449 Steinbach	Schär Medical Nutrition GmbH, Dieselstrasse 23, 61191 Rosbach, Dr. Schär Medical Nutrition GmbH, Dieselstrasse 23, 61191 Rosbach				
Dr. med. Grohmann-Held, Karina	Nein	Nein	BVKJ - Landesverband MV - Weiterbildung	Nein	Novo nordisk (Adhärenz der Wachstumshormontherapie bei iGHD und SGA)	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Dr. Hahn, Gabriele	Nein	Nein	Nein	Nein	Siemens	Keine	Mitglied: GPR,DRG,SRG,ESR, Wissenschaftliche Tätigkeit: CRMO,ZNS, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kinderradiologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: Keine	kein Thema (keine), keine
PD Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Pelizaeus Merzbacher Disease (PMD)	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: GA1, wissenschaftliche Projekte zur	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Harting, Inga					Foundation		GA1 seit 2004, Wissenschaftliche Tätigkeit: Allgemeine und pädiatrische, diagnostische Neuroradiologie.	
Dr. med. Heringer-Seifert, Jana	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGKJ	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Hoffmann, Georg F.	Takeda rare diseases Orpha-D Rare diseases	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Vorsitzender des Zentrums für Seltene Erkrankungen Universitätsmedizin Heidelberg , Wissenschaftliche Tätigkeit: Genetische Stoffwechselerkrankungen, Seltene Erkrankungen, Neutransmitterdefekte	kein Thema (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
PD Dr. med. Jochum, Frank	Fonterra, Humana	A, Nestle Nutrition Institut (NNI)	Präsidium der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin / Ernährungskommission	DGEM / DGKJ / Eigene Publikationen mit Mitarbeitern des klinikeigenen Ernährungsforschungsinstitutes des EWK / Kinderklinik	vgl. oben	Patent	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) Präsident 2018-2020/ Past Präsident 2020-2022, Mitglied: Vereinigung Leitender Kinderärzte und Kinderchirurgen Deutschlands (VLKKD)/ Stellvertr. Vorsitzender Landesverband Berlin , Mitglied: Berufsverband Kinder- und Jugendmediziner (BVKJ), Mitglied: Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) , Wissenschaftliche Tätigkeit: Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin SP Neonatologie und päd.	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Intensivmedizin  Päd. Ernährungsforschung / Päd. Intensivmedizin Neonatologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Chefarzt Klinik für Kinder- und Jugendmedizin incl. Level I Neonatologie / Inst. für päd. Ernährungsforschung, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein	
Kallmes, Mirjam	Nein	Nein	Nein	Vdek, Vdek, Vdek, Vdek	Nein	Nein	Mitglied: Selbsthilfegruppe Glutarazidurie Vorsitzende, Mitglied: Selbsthilfegruppe Glutarazidurie Mitglied	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Karall, Daniela	Private Universität Fürstentum Liechtenstein	Genzyme-Sanofi	Medizinische Universität Innsbruck	Nein	Aeglea	Nein	Mitglied: Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (www.paediatric.at), Mitglied: Forum Seltene Krankheiten (www.forum-sk.at), Mitglied: Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Harnstoffzyklusdefekte Propionazidämie Fettsäureoxidationsstörungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Sprechstunde für Angeborene Stoffwechselstörungen, ggf. auch stationäre Betreuung	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Krawinkel,	DAAD, Dt. Gesellschaft für Ernährung	Deutsche Welthungerhilfe	Nein	Nein	BMEL	Nein	Mitglied: Dt. Gesellschaft für Ernährung (Mitgl. Wiss. Präsidium)	kein Thema (gering), Limitierung von

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Michael	e.V.						Dt. Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V. Gesellschaft für Tropenpädiatrie und Internationale Kinder- gesundheit (Vorstandsmitglied) Stiftung Internationale Kinder- gesundheit der DGKJ - vormals H.Mai-Stiftung (Vorsitzender), Wissenschaftliche Tätigkeit: Internationale Ernährungs- sicherung und Kinderernährung	Leitungsfunktion
Prof. Dr. Kölker, Stefan	Nein	Nein	Nein	Nein	Dietmar Hopp Stiftung	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ, Mitglied), Mitglied: Society for the Study on Inborn Errors of Metabolism (SSIEM, Mitglied), Mitglied: Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS, Mitglied), Mitglied: Society for Inherited Metabolic Diseases (SIMD, Mitglied), Wissenschaftliche Tätigkeit: - Metabolische Intoxikationserkrankungen (u.a. Organoazidurie, inkl. Glutarazidurie Typ 1, und Harnstoffzyklusstörungen) - Klinische Forschung: register- basierte Langzeitoutcomestudien (z.B. E-IMD, E-HOD, U-IMD) - Neugeborenencreening: Technische Machbarkeit und langfristiger Gesundheitsnutzen, inkl. Pilotstudien - Grundlagenwissenschaftliche und translationale Forschung (zellbasiert, Tiermodelle):	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Krankheitsmechanismen und neue therapeutische Ansätze für Menschen mit metabolischen Intoxikationskrankheiten, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pädiatrische Stoffwechselmedizin Neuropädiatrie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Universitäre Lehre im Rahmen des Heidelberg medizinischen Curriculums (HeiCuMed), Schwerpunkt: Kinder- und Jugendmedizin	
PD Dr. med. Lindner, Martin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-screeing e.V. , Wissenschaftliche Tätigkeit: Neugeborenen-screening, Wissenschaftliche Tätigkeit: Angeborene Stoffwechselstörungen, u.a. GA I	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Maier, Esther M.	Nein	Biomarin, Sobi, Applied Pharma Research, Sanofi, Sanofi	Nein	Nein	Nutricia	Nein	Mitglied: Arbeitsgemeinschaft pädiatrischer Stoffwechselstörungen (APS); Mitglied der LL-Gruppe PKU, Wissenschaftliche Tätigkeit: Untersuchung der Langzeitverlaufes der im Neugeborenen-screening erfassten Stoffwechselerkrankungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Betreuung von Patienten mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen.	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Mühlhausen, Chris	Nein	Fa. PTC Therapeutics GT Inc., Fa. Biomarin, Dublin,	Fa. Swedish Orphan Biovitrum GmbH,	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Vorstandsmitglied in der Fachgesellschaft Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		Irland	Martinsried und Fa. metaX Institut für Diätetik GmbH, Asklepios Medical School GmbH Campus Hamburg, Asklepios Medical School GmbH Campus Hamburg				Stoffwechselstörungen (APS) in der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische und translationale Forschung zu den Themen Pathophysiologie von Organoacidopathien und insbesondere der Glutarazidurie Typ 1, Wissenschaftliche Tätigkeit: Stoffwechselmedizin und Neuropädiatrie	
Prof. Dr. phil. nat. Okun, Jürgen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Plecko, Barbara	Nein	Biogen, Novartis, PTCbio, Roche, Zogenix	EPNS, GNP, Alexion, Swedish Orphan	Arzt und Kind; Artikel zur SMA; Novartis	Nein	Nein	Mitglied: APS-Mitglied, Mitglied: SSIEM-member, Mitglied: ÖGKJ österr Ges Kinder- und Jugendheilkunde, Mitglied: Gesellschaft für Neuropädiatrie, Wissenschaftliche Tätigkeit: inborn errors of metabolism and neurogenetic disorders, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kinderneurologie Angeborenen Stoffwechselerkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung:	kein Thema (gering), Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							EPND teaching courses, Persönliche Beziehung: keine	
Dr. med. Posset, Roland	Nein	Nein	Nein	Nein	Orphan Europe SARL, SOBI, UCDC Trainee Research Award  (geteilter Award des Rare Disease Clinical Research Network, National Institute of Health, USA), Else Kröner-Fresenius-Stiftung Erstantrag  (geteilter Award)	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Sahm, Katja	Nein	Nein	MetaX	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Verband der Diätassistenten VDD, Wissenschaftliche Tätigkeit: -, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neuropädiatrie und angeborene Stoffwechselerkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: -, Persönliche Beziehung: -	kein Thema (keine), keine
Dr. med. Thimm, Eva	Nein	Amgen, Orphan Europe	Dr. Schär, Nutricia metabolics, Shire, Sobi	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGKJ, APS, Wissenschaftliche Tätigkeit: Aminosäurestoffwechselstörungen, Lebensqualität, Wissenschaftliche Tätigkeit: komplettes Spektrum der pädiatrischen Stoffwechselmedizin	kein Thema (keine), keine
Dr. phil. Walter, Magdalena	Nein	Nein	Vitaflo	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Psychologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Planung der	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Datenacquire und Datenerhebung von psychometrischen Merkmalen von Patienten mit Stoffwechselerkrankungen und neuropädiatrischen Erkrankungen, Planung der Auswertung, Interpretation der Daten. , Wissenschaftliche Tätigkeit: Entwicklungspsychologische und neuropsychologische Diagnostik von Patienten mit Stoffwechselerkrankungen und neuropädiatrischen Erkrankungen, Beratung der Familien	
Prof. Dr.med. Ph.D. Zschocke, Johannes	Nein	Novartis, Kundl, Österreich	Nein	Nutricia Metabolics	Astra Zeneca	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Genetik erblicher Stoffwechselkrankheiten, Wissenschaftliche Tätigkeit: Genetik , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Med. Universität Innsbruck	kein Thema (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. vom Dahl, Stephan	Nein	Sanofi-Aventis, Sanofi-Aventis, Orphazyme, Takeda-Shire	Sanofi-Genzyme, Takeda-Shire, Recordati, SoBl, Dr. Schär, Recordati	Nein	Takeda Shire, Gaucher Genzyme	Nein	Mitglied: Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen bei Erwachsenen (ASIM)  , Mitglied: Rheinisch-Westfälische Gesellschaft für Innere Medizin (RWGIM), Mitglied: Gesellschaft für Gastroenterologie in NRW (GGRNW), Mitglied: Gaucher-Gesellschaft Deutschland eV (GGD), Mitglied: Hämochromatose-Vereinigung	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							<p>Deutschland (HVD), Mitglied: European Working Group on Gaucher Disease (EWGGD), Mitglied: Selbsthilfegruppe Glykogenose eV Deutschland, Mitglied: Leberhilfe Deutschland eV, Mitglied: Deutschsprachige Selbsthilfegruppe Alkaptonurie eV, Wissenschaftliche Tätigkeit: Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Interventionelle Endoskopie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Erwachsene mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gastroenterologie stationär und ambulant, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Organisation ASIM-Symposium Internistenkongress DGIM, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Phenylketonurie-Patiententag, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Rare Disease Day in Zusammenarbeit mit ZSE Düsseldorf</p>	

**Versionsnummer:** 4.0

**Erstveröffentlichung:** 10/2007

**Überarbeitung von:** 05/2022

**Nächste Überprüfung geplant:** 05/2027

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