

publiziert bei:	 AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

AWMF-Register Nr.	027/002	Klasse:	S3
-------------------	---------	---------	----

Diagnostik, Therapie und Versorgung der durch Phenylalaninhydroxylasemangel bedingten Hyperphenylalaninämie (HPA)/Phenylketonurie (PKU)

S3-Leitlinie der

 DGKJ	Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
 GfAS	<i>vertreten durch die</i> Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen e.V.
DGIM	Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
ASIM	<i>vertreten durch die</i> Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin e.V.

und

 VDD	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diätetik (APD) - Verband Deutscher Diätassistenten e.V. (VDD)
gfh	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)
 DGP	Deutsche Gesellschaft für Psychologie e.V., DGPs
	Deutsche Interessengemeinschaft Phenylketonurie (PKU) und verwandte angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (DIG PKU)
NEURO PÄDIATRIE 	Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP)
	Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH)
	Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)
SGIEM 	Swiss Group for Inborn Errors of Metabolism (SGIEM)

August 2026 – Version 3.1

Zur besseren Lesbarkeit wird, wo dies sinnvoll und angemessen ist, das generische Maskulinum verwendet.

Bitte wie folgt zitieren:

Federführende Fachgesellschaft: Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

vertreten durch die Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen e.V.

Titel der Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Versorgung der durch Phenylalaninhydroxylasemangel bedingten Hyperphenylalaninämie (HPA)/Phenylketonurie (PKU)

Version/Datum: V. 2.0 Februar 2026

Verfügbar unter: <http://www.awmf.org>

Zugriff am: TT/MM/JJJJ

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen	1
Teil A. Zielsetzung der Leitlinie, Bezug zu anderen publizierten Leitlinien, Beschreibung des Krankheitsbildes	2
1 Zielsetzung der Leitlinie	2
2 Bezug zu anderen publizierten Leitlinien.....	5
2.1 Hyperphenylalaninämie (HPA)/Phenylketonurie (PKU), bedingt durch Phenylalaninhydroxylasemangel - Beschreibung des Krankheitsbildes	9
2.1 Ziele der Diagnostik	10
2.2 Ziele der Behandlung	10
2.3 Prinzipien der Behandlung	11
2.3.1 Bilanzierte phenylalaninreduzierte semisynthetische Ernährung	11
2.3.2 Pharmakologische Therapie mit BH ₄	11
2.3.3 Pharmakologische Therapie mit Pegvaliase	11
3 Nomenklatur Hyperphenylalaninämien (HPA)/Phenylketonurie (PKU)	11
4 Nomenklatur Empfehlungsgrade	12
Teil B. Beschreibung des Versorgungsablaufs und Empfehlungen	14
1 VERSORGUNGSABLAUF Schritt 1: Bestätigte Hyperphenylalaninämie (HPA) durch positiven NGS-Befund	14
1.1 Durch wen, wo, wann und wie werden die Eltern /Sorgeberechtigten über den Befund und das weitere Vorgehen informiert?	14
2 VERSORGUNGSABLAUF Schritt 2: Bestätigungs- und Differenzialdiagnostik.....	15
2.1 Wie, wann und durch wen muss die Differenzialdiagnostik erfolgen?	15
2.2 Durchführung eines BH ₄ -Belastungstests im Neugeborenenalter zum Ausschluss eines Kofaktordefekts	16
2.3 Diagnostik der BH ₄ -responsiven PAH-Defizienz/BH ₄ -responsive PKU	17
2.3.1 Indikationen zur Abklärung der BH ₄ -Responsivität.....	17
2.3.2 Wer soll nicht getestet werden?	17
2.3.3 Praktisches Vorgehen zur Abklärung der BH ₄ -Responsivität.....	17
2.3.3.1 Abklärung der BH ₄ -Responsivität durch einen BH ₄ -Therapieversuch	17
2.3.3.2 Abklärung der BH ₄ -Responsivität durch einen BH ₄ -Responsivitätstest	18
3 VERSORGUNGSABLAUF Schritt 3: Behandlungsentscheidung und –optionen	21
3.1 Behandlungsentscheidung: Welche Personen müssen behandelt werden?	21
3.2 Welche Patienten sollen nur beobachtet werden?	23
3.3 Welche Behandlungsformen sind möglich/indiziert?	24
3.3.1 Bilanzierte phenylalaninreduzierte semisynthetische Ernährung als Monotherapie	24
3.3.2 BH ₄ als Monotherapie.....	24
3.3.3 Kombinationstherapie aus balanzierter Phe-reduzierter Ernährung und BH ₄	25
3.3.4 Pegvaliase (Palynziq®)	25
3.3.5 LNAA - Große neutrale Aminosäuren	26
3.4 Wie und durch wen sind Patienten und Eltern über Diagnostik und Therapie zu informieren?	31

4	VERSORGUNGSABLAUF Schritt 4: Behandlung	32
4.1	Ernährungstherapie, Phenylalanin-Toleranz	32
4.1.1	Behandlungsrelevante Parameter: Phe-Konzentration im Blut	34
4.1.1.1	Ziel der Behandlung	34
4.1.1.1.1	Wachstum	35
4.1.1.1.2	Knochenstoffwechsel	37
4.1.1.1.3	Klinische Neurologie	38
4.1.1.1.4	Bildgebung und Elektrophysiologie	39
4.1.1.1.5	Intelligenz	40
4.1.1.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	40
4.1.2	Definition Zielbereich	41
4.1.2.1	Zielbereiche für die Phe-Konzentration im Blut	41
4.1.2.2	Tyrosin-Konzentration im Blut	48
4.1.2.3	Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr	49
4.1.3	Behandlungsprodukte, supplementierte Aminosäuremischungen	50
4.1.3.1	Einnahme und Dosierung der Aminosäuremischung	51
4.1.3.2	Tyrosin-Supplementierung	51
4.1.3.3	Mikronährstoffe	52
4.1.3.4	Essenzielle Fettsäuren	53
4.1.3.5	Ballaststoffe	53
4.1.4	Ernährungstherapie	54
4.1.4.1	Frequenz ernährungstherapeutischer Beratungen	55
4.1.4.1	Praxis der Ernährungstherapie	55
4.1.4.1.1	Im ersten Lebenshalbjahr	55
4.1.4.1.2	Beikosteinführung	56
4.1.4.1.3	Lebensmittelauswahl	56
4.1.4.2	Möglichkeiten zur Erleichterung der praktischen Umsetzung im Alltag (Phe-Bilanzierung ohne Rechnen)	56
4.1.4.3	Begründung der Ernährungstherapie	58
4.1.5	Kooperation mit niedergelassenen Ärzten (Mitbehandlern)	58
4.1.6	Kommunikation zwischen Arzt und Fachkraft für medizinische Ernährungstherapie sowie anderen Mitgliedern des Behandlungsteams	59
4.1.7	Maßnahmen bei zu hohen bzw. zu niedrigen Blut-Phe-Konzentrationen	59
4.2	Behandlung im Krankheitsfall und bei Operationen	61
4.2.1	Präventive Maßnahmen: Impfen	62
4.2.2	Die PAH-bedingte HPA ist nicht mit Notfallsituationen assoziiert	62
5	VERSORGUNGSABLAUF Schritt 5: Behandlungssteuerung und längsschnittliches Monitoring - Labor	63
5.1	Laboruntersuchungen	63
5.2	Material und Methode der Laborbestimmung	64
5.3	Steuerung (Monitoring) der Ernährungstherapie und der pharmakologischen Behandlung mit BH ₄	65
5.4	Rückmeldesysteme	66
6	VERSORGUNGSABLAUF Schritt 6: Längsschnittliche klinische Verlaufsuntersuchungen	67

7	VERSORGUNGSABLAUF Schritt 7: Verhaltensmedizinische Beratung	68
7.1	Sicherstellung der Umsetzung der Empfehlungen im Alltag	68
8	VERSORGUNGSABLAUF Schritt 8: Familienaspekte und genetische Beratung.....	69
8.1	Zu welchen Zeitpunkten sollen genetische Beratungen durchgeführt werden?	69
8.2	Wann sollen Mädchen über das Maternale PKU-Syndrom aufgeklärt werden?	70
8.3	Ab welchem Zeitpunkt sollte Empfängnisverhütung besprochen werden?	70
8.4	Vorgeburtliche und perikonzeptionelle Diagnostik bei Phenylketonurie	71
9	VERSORGUNGSABLAUF Schritt 9: Maternales PKU-Syndrom	72
9.1	Welche Frauen mit einer Hyperphenylalaninämie sollen während einer Schwangerschaft behandelt werden?	72
9.2	Zielbereich für die Phe-Konzentration im Blut der Mutter	73
9.3	Behandlung schwangerer Frauen	74
9.3.1	Wann soll die Behandlung begonnen werden?	74
9.3.2	Behandlungsablauf.....	75
9.3.3	Behandlungsoptionen während der Schwangerschaft.....	79
9.3.3.1	Ernährungstherapie	79
9.3.3.2	Sapropterin dihydrochlorid.....	82
9.3.3.3	Große neutrale Aminosäuren (LNAA).....	84
9.3.3.4	Pegvaliase	84
9.4	Ausbleiben einer Schwangerschaft/Infertilität	85
10	VERSORGUNGSABLAUF Schritt 10: Behandlung im Erwachsenenalter.....	86
10.1	Transition und Transfer in die Erwachsenenmedizin	86
10.2	Behandlungsentscheidung	87
10.3	Behandlung im Erwachsenenalter	88
10.4	Maßnahmen bei Behandlungsbeendigung	88
10.4.1	Spät diagnostizierte bzw. spät behandelte Patienten mit PKU	89
11	Sozialrechtliche Beratung	90
12	Patientenperspektive	90
	Literaturverzeichnis	92
	Anhang Verzeichnis aller Empfehlungen und Ergebnisse der Konsentierung durch die GfAS/ASIM-Leitliniengruppe	103

Verzeichnis der Abkürzungen

APS	Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen
ASIM	Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin e.V.
ASM	Aminosäurenmischung
BH ₄	Tetrahydrobiopterin
BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body Mass Index (kg Körpergewicht/m Körpergröße ²)
D-A-CH	Deutschland-Österreich (Austria)-Schweiz
DEXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
DGPs	Deutsche Gesellschaft für Psychologie e.V.
DHPR	Dihydropteridinreduktase
DIG PKU	Deutsche Interessengemeinschaft Phenylketonurie und verwandte angeborene Stoffwechselstörungen e.V.
E.S.PKU	European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GfAS	Gesellschaft für Angeborenen Stoffwechselstörungen e.V.
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.
GMP	Glykomakropeptid
GNP	Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.
GTPCH	Guanosintriphosphat Cyclohydrolase
HPA	Hyperphenylalaninämie
IQ	Intelligenzquotient
kPKU	klassische PKU
MHP	Milde Hyperphenylalaninämie
mPKU	milde PKU
MPKU	Maternale PKU
MPKUS	Maternales PKU-Syndrom
G-NCP	German-Nutrition Care Process
NGS	Neugeborenenenscreening
ÖGH	Österreichische Gesellschaft für Humangenetik
ÖGKJ	Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde
PAH	Phenylalaninhydroxylase
PCD	Pterincarbinolamin-Dehydratase
Phe	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
PTPS	6-Pyruvoyltetrahydropterin-Synthase
VDD	Verband der Diätassistentinnen e.V.

Teil A. Zielsetzung der Leitlinie, Bezug zu anderen publizierten Leitlinien, Beschreibung des Krankheitsbildes

1 Zielsetzung der Leitlinie

Die durch einen autosomal-rezessiv vererbten Mangel des Enzyms Phenylalaninhydroxylase (PAH) verursachte Phenylketonurie (PKU), auch als Hyperphenylalaninämie (HPA) bezeichnet, ist eine Zielkrankheit im Neugeborenen Screening in Deutschland, Österreich und der Schweiz (D-A-CH). PAH-defiziente Hyperphenylalaninämien ist eine der häufigsten genetisch bedingten Störungen im Eiweiß- bzw. Aminosäurenstoffwechsel mit einer Geburtsprävalenz von etwa 1:7.000 (Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen Screening e.V. 2021). Hohe Phenylalaninkonzentrationen im Blut und allen Körpergeweben führen zu schweren, irreversiblen Störungen der neurologischen und intellektuellen Entwicklung. Eine im Neugeborenenalter begonnene diätetische oder pharmakologische Behandlung ermöglicht sekundär präventiv eine normale Entwicklung. Je später die Behandlung begonnen wird, desto größer ist die Entwicklungseinschränkung und entsprechend reduziert der präventive Effekt. Schwangerschaften mit hoher Blutphenylalaninkonzentration der Mutter führen zu einer schweren Embryofetopathie, die als Maternales PKU-Syndrom (MPKUS) bezeichnet wird.

Das Ziel der vorliegenden Leitlinie besteht in der Darlegung von Verfahrens- und Entscheidungspfaden im **Versorgungsablauf**, d. h. diagnostischer, therapeutischer und versorgungsmedizinischer Maßnahmen in der Pädiatrie und Erwachsenenmedizin bei Hyperphenylalaninämien (HPA) durch Phenylalaninhydroxylasedefizienz nach

- Konfirmation der gestellten Verdachtsdiagnose
 - z. B. nach positivem Ergebnis im Neugeborenen Screening
 - z. B. bei Indexfall in der Familie, nach gezielter metabolischer Diagnostik oder Sequenzierung des Exoms/Genoms
 - z. B. nach klinischer Auffälligkeit
- Vorbeugung und Vermeidung der Phenylalaninembryofetopathie (Maternales PKU-Syndrom - MPKUS)
- Wiederaufnahme der Behandlung nach längeren Phasen der Behandlungsunterbrechung
- Beendigung der Behandlung
- Überleitung (Transition und Transfer) des Patienten und der Versorgung von der Kinder- und Jugendmedizin in die Erwachsenenmedizin

auf der Basis evidenzbasierter Medizin, d.h. bester verfügbarer wissenschaftlicher Datenlage und klinischer Erfahrung.

Alle Fragestellungen der Leitlinie wurden, orientiert am Versorgungsablauf und sofern der Inhalt und die Datenlage dieses erlauben, nach dem vom AWMF-Regelwerk Version 1.1 (AWMF-Regelwerk V1.1 2013; AWMF-Regelwerk V2.0 2020; AWMF-Regelwerk V2.1 2023) empfohlenen PICO (Patient-Intervention-Comparison-Outcome) -Prinzip bearbeitet. „Führt bei Menschen mit PKU eine Intervention im Vergleich zu einer Kontroll-Behandlung zu einem verbes-

serten oder verminderten Ergebnis?“, bzw. in einer etwas alltagsnäheren Formulierung: „Wer soll behandelt werden, womit, mit welcher Dosis, wie lange, für welches erwartete Ergebnis (Nutzen/Risiko), und andere «Kosten»“ (Anne Pariser, M.D. Associate Director for Rare Diseases; Office of New Drugs; Center for Drug Evaluation and Research; FDA. The Case for Sound Clinical Trials; an FDA Perspective. NIH; 23. Februar 2012, persönliche Mitteilung).

Für die Diagnostik und Behandlung ergeben sich dazu folgende zentrale Fragen:

1. Ab welcher Phenylalaninkonzentration im Blut soll eine Behandlung durchgeführt werden?
2. Wie lauten die altersbezogenen Zielbereiche für die Phenylalaninkonzentration im Blut?
3. Wie lautet der Zielbereich der Phenylalaninkonzentration im Blut der Schwangeren für die Prävention des Maternalen PKU-Syndroms (MPKUS)?

Die einzelnen Schritte des Versorgungsablaufs sind in der **Abbildung 1** dargestellt und werden in Teil B ausführlich beschrieben.

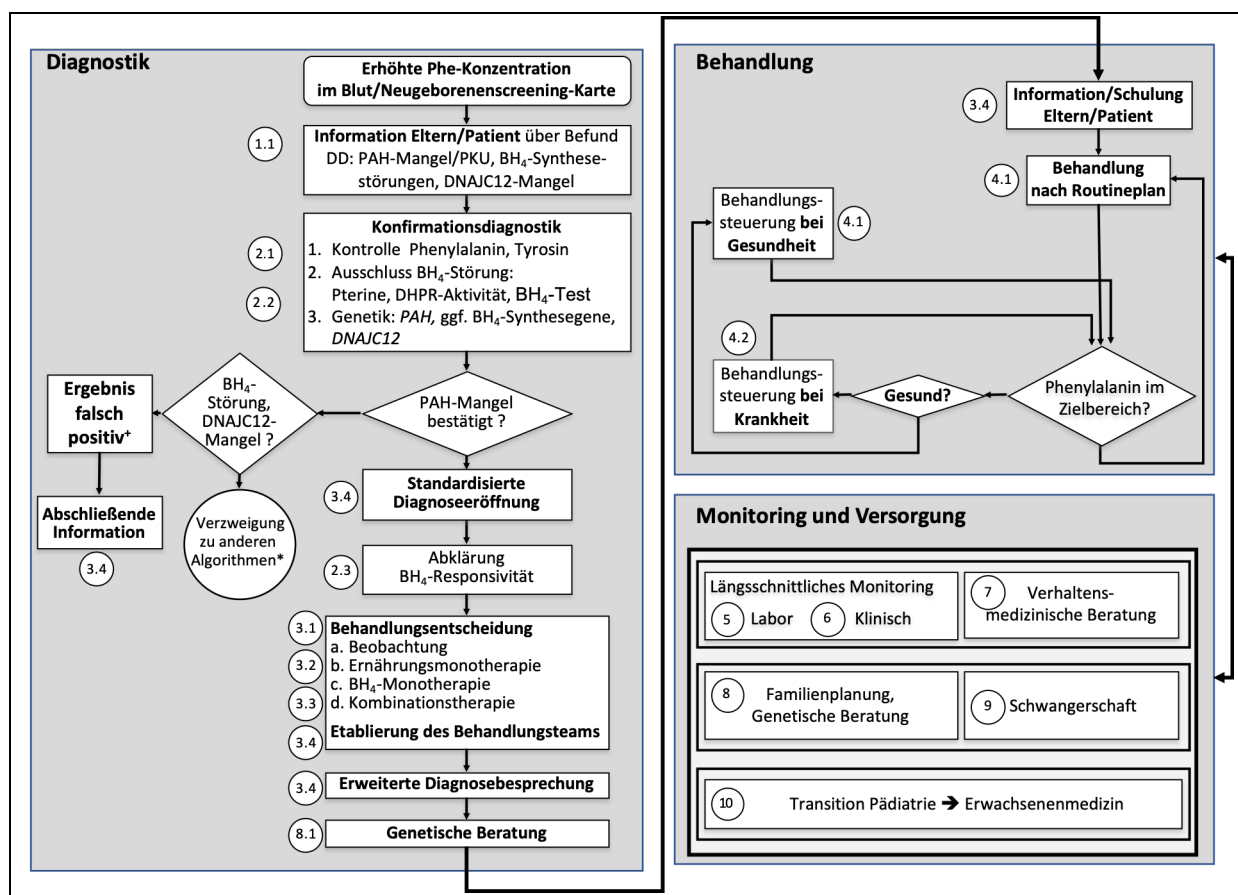


Abbildung 1 Versorgungsablauf Diagnostik, Behandlung, Monitoring und Versorgung der PAH-bedingten Hyperphenylalaninämie (Die Nummerierung der Elemente des Flussdiagramms entspricht den im Text beschriebenen Schritten des Versorgungsablaufs) DD, Differentialdiagnose; PAH, Phenylalaninhydroxylase; PKU, Phenylketonurie; BH₄, Tetrahydropterin; DHPR, Dihydropteridine reductase deficiency

* Opladen T, López-Laso E, Cortès-Saladelafont E, et al (2020) Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH₄) deficiencies. Orphanet J Rare Dis 15: 1-30.

Als Endpunkte der Behandlungskontrolle sowie des Behandlungserfolgs sollen körperliches Wachstum, neurologische, intellektuelle, und emotionale Entwicklung, Störungen des Erlebens und Verhaltens, soziale und berufliche Integration, Lebensqualität sowie die Versorgung mit Nährstoffen durch aussagefähige Parameter und Untersuchungszeitpunkte erfasst werden.

In allen bisher veröffentlichten Übersichtsarbeiten und Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der Phenylketonurie (PKU) wird eine normale Entwicklung mit Intelligenztestergebnissen im Normbereich sowie normaler Schul- und Berufskarriere als angestrebtes Ergebnis der bilanzierten phenylalaninreduzierten ernährungsmedizinischen Behandlung aufgeführt. Durch eine Vielzahl von Untersuchungen mit unterschiedlichen, zum Teil technisch hochspezialisierten Verfahren werden jedoch zunehmend unterschiedlich spezifische neuropsychologische Befunde (Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit, Reaktionsgeschwindigkeit und Feinmotorik) publiziert und daran anknüpfend die Erwartung formuliert, auch diese Befunde durch entsprechende Behandlungsmethoden zu verhindern (Enns et al 2010). Allerdings sind diese Befunde hinsichtlich Art, Pathogenese, und Ausprägungsgrad inkonsistent und ihre klinische bzw. Alltagsrelevanz ist nicht geklärt. (Canton et al 2018; Canton et al 2019). Ein systematisches Review zu kognitiven Funktionen im Erwachsenenalter kommt zwar zu dem Ergebnis, dass frühbehandelte Erwachsene im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen schlechtere Leistungen in Tests zu Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Feinmotorik zeigen, die in einem statistischen Zusammenhang mit der Phenylalaninkonzentration über die Lebensspanne stehen, die Ergebnisse sind jedoch inkonsistent, hinsichtlich des Einflusses in verschiedenen Altersbereichen/Entwicklungsphasen (Kindheit, Jugend- und Erwachsenenalter) nicht aufgeklärt und daher mögliche Aufgaben zukünftiger Forschung (Hofman et al 2018). Eine Orientierung an diesen Befunden sowie die Erwartung diese ggf. zu vermeiden sollte nicht dazu führen, dass die tatsächlichen Verbesserungen und Erleichterungen der Behandlung (z.B. qualitative und quantitative Verbesserung diätetischer Produkte, erhöhte Sicherheit in der Beurteilung kurzfristig erhöhter Phenylalaninkonzentrationen) in den Hintergrund treten und das ursprüngliche Ziel, d.h. die Verhinderung einer schweren geistigen und neurologischen Beeinträchtigung mit dem Ergebnis einer normalen Entwicklung und Funktionalität im Alltag, das mit dieser Behandlung definitiv erreicht wird, aus den Augen verloren wird.

Wie für nahezu alle medizinischen Dauerbehandlungen (Nieuwlaet et al 2014), ist zumindest für die medizinische Ernährungstherapie der PKU gut belegt, dass die Therapietreue (Compliance) mit zunehmendem Alter, insbesondere im Erwachsenenalter, deutlich nachlässt. Die Anzahl der Stoffwechseluntersuchungen sowie die Anzahl der im Zielbereich liegenden Blut-Phenylalanin (Phe)-Konzentrationen nehmen ab (MacDonald 2000; Mundy et al 2002; Walter et al 2002; Walter and White 2004; Ahring et al 2011; Hanley 2013; Brown and Lichter-Konecki 2016; Cazzorla et al 2018; Mlčoch et al 2018). Die Beendigung der Behandlung erfolgt bei nicht wenigen Personen auf der Basis sowohl des klinischen Status als auch der ungeklärten Datenlage auf einer bewussten Entscheidung. Allerdings ist die Zahl von Patienten ohne Kontakt zu einem Behandlungszentrum weitgehend unbekannt, vermutlich aber sehr hoch (Burton and Leviton 2010). Aus diesem Grund enthält diese Leitlinie auch eine Anleitung zum Vorgehen bei Behandlungslockerung bzw. -beendigung (siehe Kapitel 10.3 und 10.4).

2 Bezug zu anderen publizierten Leitlinien

Auf der Basis der im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen e.V. (APS; jetzt GfAS Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselkrankheiten e.V.) erstellten und im Jahr 1999 publizierten Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung der Phenylketonurie (Burgard et al 1999) wurde die AWMF-Leitlinie Nr. 027/002 „Phenylketonurie, Maternale Hyperphenylalaninämie, Tetrahydrobiopterin (BH₄) – Stoffwechselstörungen, Entwicklungsstufe 1“ erstellt. Folgende Leitlinien wurden in der Reihenfolge des Erscheinungsdatums bislang publiziert:

Großbritannien: Medical Research Working Party on Phenylketonuria (MRC_WPPKU). (1993). Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. *Arch Dis Child*, 68(3), 426-427.

Erstellt als Empfehlung des Medical Research Council (MRC) der UK Research and Innovation Partnerschaft von Universitäten, Forschungsorganisationen, Industrie und Regierung

Niederlande: Bekhof, J., van Rijn, M., Sauer, P. J. J., Ten Vergert, E. M., Reijngoud, D. J., & van Spronsen, F. J. (2005). Plasma phenylalanine in patients with phenylketonuria self-managing their diet. *Archives of disease in childhood*, 90(2), 163-164.

Erstellung der Empfehlungen nicht mitgeteilt

Schweiz: Ballhausen, D., Baumgartner, M., Bonafé, L., Fiege, B., Kern, I., & Nuoffer, J. M. (2006). Empfehlung für die Behandlung der Phenylketonurie und Hyperphenylalaninämie. [Elektronische Version]. *Paediatrica*, 17(2), 14

Erstellt von der Swiss Metabolic Group

USA: Vockley, J et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*, 2014, 16. Jg., Nr. 2, S. 188.

Erstellt im Auftrag des American College of Medical Genetics (ACMG)

AUSTRALASIEN: Inwood, A. C. et al. (2017). Australasian consensus guidelines for the management of phenylketonuria (PKU) throughout the lifespan. *Australasian Society of Inborn Errors of Metabolism*.

Erstellt im Auftrag der Australasian Society for Inborn Errors of Metabolism (ASIEM)

Europäische Expertengruppe: Van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., ... & Huijbregts, S. C. (2017). The complete **European** guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1), 162.

Erstellt von einer Expertengruppe des wissenschaftlichen Beirats der European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria (E.S.PKU)

FRANKREICH: Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Phénylcétonurie Filière Maladies Rares G2M Mai 2018.

Erstellt im Rahmen des nationalen Gesundheitsplans für Frankreich im Auftrag der Haute Autorité de la Santé

Tabelle I stellt die zentralen Empfehlungen dieser Leitlinien dar. Zum Zeitpunkt der Fertigstellung der vorliegenden Leitlinie ist eine Aktualisierung der US-Amerikanischen Leitlinie erschienen (Adams et al 2023; Smith et al 2025), die sich hinsichtlich der empfohlenen Grenzen für die Blut-Phenylalaninkonzentrationen jedoch nicht von der ersten Version (Vockley et al 2014) unterscheidet. Gleiches gilt für die 2025 erschienene Aktualisierung der Empfehlungen der Europäischen Expertengruppe (van Wegberg et al 2025).

Tabelle I. Vergleich der Empfehlungen publizierter Leitlinien zur Behandlungsindikation sowie für Zielbereiche der Phenylalanin (Phe)-Konzentrationen im Blut (µmol/l) in verschiedenen Altersgruppen und Schwangerschaft (fett gedruckte Zahlen zeigen Veränderungen der Zielbereiche an)

	(AWMF-Leitlinie 027/002 1997_2000)	UK MRC WPPKU 1993	Niederlande Bekhof et al. 2005	Schweiz Ballhausen et al. 2006	USA Vockley et al. 2014	Australasien Inwood et al. 2015 Inwood et al. 2017	Europäische Expertengruppe van Wegberg et al. 2017	Frankreich Haute Autorité de Santé 2018
Behandlung ab Phe-Konzentration µmol/l	> 600	> 400	Keine Angabe	> 400	360	360 (EN=3#)	360 (EG=D**)	360
Phe-Zielbereich nach Lebensjahr Untergrenze-Obergrenze µmol/l								
1. Lebensjahr	42-240	120-360	120-240	100-300	(60) 120-360	120-360 (EN=1#)	120-360 (EG=B**)	120-360
2. Lebensjahr	42-240	120-360	120-360	100-300	(60) 120-360	120-360 (EN=1#)	120-360 (EG=B**)	120-360
3. Lebensjahr	42-240	120-360	120-360	100-400	(60) 120-360	120-360 (EN=1#)	120-360 (EG=B**)	120-360
4.-5. Lebensjahr	42-240	120-360	120-360	100-400	(60) 120-360	120-360 (EN=1#)	120-360 (EG=B**)	120-360
6.-10. Lebensjahr	42-240	120-480	120-480	100-400	(60) 120-360	120-360 (EN=1#)	120-360 (EG=B**)	120-360
11.-12. Lebensjahr	42-900	120-480	120-480	100-600	(60) 120-360	120-360 (EN=1#)	120-360 (EG=B**)	120-360
13. -15. Lebensjahr	42-900	120-480	120-480	100-600	(60) 120-360	120-360 (> 360) (EN=4#)	120-600 (EG=D**)	120-600
16. Lebensjahr	42-900	120-480	120-600	100-600	(60) 120-360	120-360 (> 360) (EN=4#)	120-600 (EG=D**)	120-600
17.-18. Lebensjahr	42-1200	120-480	120-600	100-600	(60) 120-360	120-360 (> 360) (EN=4#)	120-600 (EG=D**)	120-600
> 18. Lebensjahr	42-1200	120-700	120-600	100-600	(60) 120-360	120-360 (> 360) (EN=4#)	120-600 (EG=D**)	120-600 (900)
Evidenz-niveau (EN)	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Für alle Empfehlungen: 3, 4*	1, 3, 4# Nicht-systematische Literaturanalyse	2, 3*	Literaturanalyse nach van Wegberg et al 2017, keine
Empfehlungs-grad (EG)	Expertenmeinung	Expertenmeinung	Keine Angaben	Expertenmeinung	Für alle Empfehlungen: C, D** (75 % Konsens)	Keine Angaben	B, D**	Angaben für einzelne Empfehlungen
Schwangerschaft µmol/l	120-360 Expertenmeinung	60-250 Expertenmeinung	Keine Angabe	100-300 Expertenmeinung	120-360 (EG=C, D**)	70-250 (EN=5#)	120-360 (EG=B**)	120-360

* SIGN 1999-2012 Evidenzniveau: 2=hochwertige Fall-Kontroll- / Kohorten-studien; 3=nicht-analytische Studien: Fallberichte, Fallserien; 4=Expertenmeinung

** SIGN 1999-2012 Empfehlungsgrad: B= hochwertige Fall-Kontroll- / Kohorten-studien; C= Kohortenstudie;

D= Nicht-analytische Studien: Fallberichte, Fallserien; Expertenmeinung

NHMRC 2014 Evidenzniveau: 1=Systematische Evidenzanalyse; 3=quasi-experimentelle Studien (Kohorten-, einarmige Studien);

4= Nicht-analytische Studien: Fallberichte, Fallserien; 5= Expertenmeinung

National Health and Medical Research Council (NHMRC). 2014. Clinical Practice Guidelines Portal. <https://www.clinicalguidelines.gov.au>

Die AWMF-Leitlinie Nr. 027/002 1997 (aktualisiert 2000), Entwicklungsstufe 1 verweist auf eine Publikation (Burgard et al 1999), in der zwar die einzelnen Empfehlungsbereiche mit Verweisen auf Originalliteratur diskutiert wurden, jedoch keine systematische Literaturbewertung stattfand. Die hohe Obergrenze im späten Jugend- und Erwachsenenalter wurde mit robusten stabilen IQ-Befunden trotz erhöhter Phe-Konzentrationen begründet. Allerdings wurden durch die Unter- und Obergrenzen jeweils Korridore definiert, innerhalb derer die Stoffwechseleinstellung individuell bestimmt werden sollte, wobei die Grenzwerte nicht als Zielwerte verstanden werden sollten. Als Untergrenze wurde der Durchschnittswert der physiologischen Konzentration bei Stoffwechselgesunden ($42 \mu\text{mol/l}$) festgelegt.

Die britischen Empfehlungen (Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria 1993a) basieren auf einer Expertenbeurteilung der zum Zeitpunkt der Publikation vorliegenden Evidenz. In einer ergänzenden Publikation werden einzelne Empfehlungsbereiche zwar im Hinblick auf die Literatur diskutiert, eine explizite Zuordnung sowie Evidenzbeurteilung fand jedoch nicht statt (Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria 1993b).

Die Quelle der in der Publikation von Bekhof et al. (Bekhof et al 2005) berichteten Empfehlungen wurden nicht angegeben. Ebenso fehlen Angaben zum Zielbereich der Phe-Konzentration zur Vermeidung des MPKUS sowie eine Evidenzbeurteilung.

In der amerikanischen Leitlinie (Vockley et al 2014) wird das Evidenzniveau für alle angegebenen Bereiche mit 3 oder 4 angegeben und Empfehlungsgrade C oder D formuliert. Daher wurde auf eine differentielle Bewertung einzelner Empfehlungen verzichtet. Zusätzlich wurde ein Konsens von 75 % der Mitglieder der Leitliniengruppe erreicht. Für den Grenzwert zur Behandlungsindikation wird darauf hingewiesen, dass die Evidenz für die Behandlung im Bereich 6 bis 10 mg/dl (360 bis $600 \mu\text{mol/l}$) uneinheitlich ist. Dieser Bereich wird auch als „Grauzone“ bezeichnet (Camp et al 2014), der weiterer Forschung bedarf. Die uneinheitliche Datenlage sollte mit den Eltern besprochen werden. Die publizierte Evidenz wurde jedoch nicht ausgeschöpft, sondern beschränkte sich auf fünf Publikationen (Costello et al 1994; Diamond et al 1997; Weglage et al 2001; Gassió et al 2005).

Die Publikation im Auftrag der europäischen Patientenorganisation European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria (E.S.PKU) (Van Wegberg et al 2017) kommt zwar zu dem Schluss, dass die Qualität der Studien, die gegen eine Behandlung im Bereich 360 bis $600 \mu\text{mol/l}$ sprechen besser sei als die der Studien, die für eine Behandlung sprechen (z.B. wurden in den Studien, die für eine Behandlung sprechen, auch Personen mit Phe-Konzentrationen deutlich $> 600 \mu\text{mol/l}$ eingeschlossen (Costello et al 1994; Diamond et al 1997)), empfiehlt aber angesichts der geringen Stichprobengrößen eine Behandlung in diesem Bereich während der ersten 12 Lebensjahre. Die zur Entscheidung berücksichtigte Evidenz (Smith et al 1990; Costello et al 1994; Berlin et al 1995; Diamond et al 1997; Weglage et al 2001; Gassió et al 2005; Blau et al 2010; Campistol et al 2011; van Spronsen 2011) verwertet andere publizierte Studien, die eine Behandlung als nicht notwendig erachten jedoch nicht (Berman and Ford 1970; Levy et al 1971; Levy and Waisbren 1983; Lang et al 1989; Weglage et al 1994; Weglage et al 1996a; Levy et al 2003). In allen Leitlinien werden mögliche Effekte ohne weitere Qualifikation als „subtil“ bezeichnet.

Die australasischen Empfehlungen berichten von einer systematischen Literaturanalyse und -bewertung mit der Evidenzhierarchie des National Health and Medical Research Council (NHMRC). Die Analyse ist jedoch nicht auf die Originalpublikationen zurückzuführen. In der Begründung für einzelne Empfehlungen wird nahezu systematisch auf die amerikanische Publikation verwiesen. Bei der Interpretation der Evidenzniveaus sollte beachtet werden, dass Niveau 4 nach NHMRC (Nicht-analytische Studien: Fallberichte, Fallserien) nicht dem SIGN-Niveau 4 (Expertenmeinung) übereinstimmt. Die französische Publikation (Haute Autorité De Santé 2018) berichtet eine kritische Literaturanalyse die sich insbesondere auf die Publikation von van Wegberg stützt, auch dort ist eine Rückführung der Empfehlungen auf die Originalliteratur nicht möglich. Die Empfehlungen für die Schweiz enthalten keine Literaturanalyse, Evidenzniveaus und Empfehlungsgrade.

Sowohl die Untergrenzen als auch die Obergrenzen einzelner Empfehlungen sind teilweise variabel definiert. Relativ hohe Untergrenzen werden mit der Gefahr einer Hypophenylalaninämie bei zu strenger Behandlung begründet. Allerdings empfiehlt die amerikanische Leitlinie (Vockley et al 2014) als Untergrenze 120 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl), ergänzt jedoch, dass Konzentrationen zwischen 60 und 120 $\mu\text{mol/l}$ nicht als „zu tief“ beurteilt werden sollten. Die australasische Leitlinie (Inwood et al 2017) empfiehlt, bei Patienten älter als 12 Jahre Phe-Konzentrationen > 360 $\mu\text{mol/l}$ in manchen Fällen als „angemessen“ zu beurteilen und individuelle Zielbereiche zu definieren. Allerdings sollte darauf hingewiesen werden, dass niedrigere Konzentrationen kurz- und langfristig mit besseren Ergebnissen verbunden seien. Die französischen Empfehlungen (Haute Autorité De Santé 2018) beurteilen Phe-Konzentrationen zwischen 600 und 900 $\mu\text{mol/l}$ für Menschen mit PKU im Erwachsenenalter als „akzeptabel“, wenn es klinisch symptomfreien Patienten nicht gelingt, den oberen Grenzwert von 600 $\mu\text{mol/l}$ zu erreichen. Anders als alle anderen Leitlinien geben die amerikanische und die australasische Empfehlungen für alle Altersstufen eine einheitliche Obergrenze der Phe-Konzentration von 360 $\mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl) vor. Die amerikanische Leitlinie enthält dazu keine explizite Aussage zum Evidenzniveau und zum Empfehlungsgrad. In der Empfehlung der europäischen Expertengruppe (Van Wegberg et al 2017) wurde die Obergrenze von 600 $\mu\text{mol/l}$ (10 mg/dl) im Erwachsenenalter „D“ (Nicht-analytische Studien: Fallberichte, Fallserien; Expertenmeinung) gesehen. Ältere Arbeiten, die eine solch niedrige Obergrenze nicht rechtfertigen (Beasley et al 1994; Weglage et al 2013) wurden jedoch nicht diskutiert. Wie in Kapitel 4.1.2.1 gezeigt wurden zwischenzeitlich hochwertige Studien publiziert, zum Teil auch aus dem Kreis der europäischen Expertengruppe, die einen Empfehlungskorridor mit einer deutlich höheren Obergrenze rechtfertigen (Manti et al 2017; Burlina et al 2019; Feldmann et al 2019; Leuzzi et al 2019).

Hinsichtlich der in Kapitel 1 formulierten drei zentralen Fragen lässt sich das Ergebnis des Vergleichs publizierter Leitlinien wie folgt zusammenfassen.

1. Ab welcher Phe-Konzentration im Blut soll eine Behandlung durchgeführt werden? Evidenzniveau und Empfehlungsgrad der Festlegung auf einen Wert von 360 $\mu\text{mol/l}$ werden als relativ gering angegeben. Zudem ist die Beurteilung uneinheitlich. Obwohl teilweise akzeptiert wird, dass die Datenlage für einen Grenzwert von 600 $\mu\text{mol/l}$ besser sei als die für 360 $\mu\text{mol/l}$ und zudem Studien, die für den niedrigeren Wert sprechen durch Einschluss von Individuen mit Phe-Konzentrationen deutlich über dem Grenzwert einen Bias aufwei-

sen könnten. Effekte werden als „subtil“ und als „möglich“ bezeichnet, wobei die klinische bzw. Alltagsrelevanz mindestens als ungeklärt (Canton et al 2019) zu bezeichnen ist. Bei uneinheitlicher Datenlage wäre es konsequent, eine „offene Empfehlung“ zu formulieren. In einer kanadischen Umfrage berichten 5 von 19 (26 %) befragten Fachkräften für klinische Ernährungstherapie, Kinder mit Phe-Konzentrationen in der sogenannten „Grauzone“ nicht zu behandeln (Yuskiv et al 2019).

2. Wie lauten die altersbezogenen Zielbereiche für die Phe-Konzentration im Blut? Während die Obergrenzen für das Säuglings- und Kindesalter alle sehr konservativ formuliert sind, zeigen außer der amerikanischen Empfehlung alle anderen Publikationen altersgestufte Anhebungen der Obergrenze an, wobei die Altersangaben weder einheitlich sind noch begründet werden. Numerische Unterschiede beruhen zum Teil auf der Verwendung unterschiedlicher Maßeinheiten. Da in der Schweiz Messwerte ausschließlich in $\mu\text{mol/l}$ angegeben werden, wird dort die Empfehlung in Hunderterschritten formuliert. Auf der Basis der Publikationen kann nicht geklärt werden, warum sich die Evidenzniveaus in der amerikanischen, australasischen und europäischen Empfehlung unterscheiden, wobei davon ausgegangen werden kann, dass gleicher Zugang zu publizierten Ergebnissen bestand. In der australasischen sowie der französischen Empfehlung werden einerseits feste Obergrenzen angegeben, andererseits aber individuell höhere Grenzwerte als „angemessen“ oder „akzeptabel“ bezeichnet. Dieses ist nicht leitliniengerecht (Klasco and Glinert 2017).
3. Wie lautet der Zielbereich der Phe-Konzentrationen im Blut schwangerer Frauen mit einer Hyperphenylalaninämie (HPA) zur Prävention des MPKUS?
Mit Ausnahme der britischen und australasischen Empfehlungen geben alle anderen Publikationen 120-360 $\mu\text{mol/l}$ als Zielbereich an. Erstaunlich ist jedoch der deutlich unterschiedliche Empfehlungsgrad in der amerikanischen (C, D) und der europäischen Empfehlung (B, D) bei Bezug auf gleiche Daten. Während in anderen Empfehlungsbereichen vor einer Hypophenylalaninämie gewarnt wird, empfehlen Australasien und Großbritannien als Untergrenze die physiologische Konzentration. Angesichts der Datenlage zum MPKUS ist eine Abweichung auf der Basis einer Expertenmeinung nicht als leitliniengerecht zu beurteilen, sondern allenfalls als Forschungsfrage zu formulieren.

2.1 Hyperphenylalaninämie (HPA)/Phenylketonurie (PKU), bedingt durch Phenylalaninhydroxylasemangel - Beschreibung des Krankheitsbildes

Phenylalanin (Phe) ist eine in Nahrungsproteinen enthaltene essenzielle aromatische Aminosäure, die zum Teil für die Proteinbiosynthese verwendet (10-25 %), jedoch überwiegend (75-90 %) in der Leber durch das Zusammenwirken von Phenylalaninhydroxylase (PAH; EC 1.14.16.1) und Tetrahydrobiopterin (BH_4) zu Tyrosin umgewandelt wird. Die Behandlung der durch eine Störung des BH_4 -Stoffwechsels bedingten Hyperphenylalaninämien (Blau and van Spronsen 2014; Brennenstuhl et al 2019; Opladen et al 2020) wird hier nicht behandelt. Gleiches gilt für den Mangel von *DNAJC12*, einem Chaperon, das notwendig für die korrekte Faltung des PAH-Proteins ist (Blau et al 2018; Veenma et al 2018). Die durch einen Mangel der PAH bedingte PKU/HPA (OMIM #261600) beruht auf einem Gendefekt auf Chromosom 12 (12q23.2) für den zum Zeitpunkt der Abfassung der Leitlinie 1553 Varianten beschrieben sind,

die zum Teil eine Vorhersage der PAH-Restenzymaktivität, der Blut-Phe-Konzentration und der BH₄-Responsivität erlauben (<http://www.biopku.org/home/pah.asp> ; Garbade et al 2018).

Die PAH-Restaktivität ist mit dem Ausmaß der Erhöhung der Phe-Blutkonzentrationen (daher der Name Hyperphenylalaninämie) assoziiert (siehe Kapitel 3). Ab einer Blutkonzentration von etwa 10 mg/dl (600 µmol/l) werden durch Transaminierung Phenylketone (Phenylpyruvat, Phenyllactat, Phenylacetat) gebildet und im Urin ausgeschieden (daher der Name Phenylketonurie).

Unbehandelt entwickelt sich bereits im Säuglings- und Kleinkindalter eine progressive, irreversible Schädigung des Zentralnervensystems mit einer mittelgradigen (IQ 35-49) bis schweren (IQ < 35) geistigen Behinderung. Die Gehirne sind kleiner (Mikrozephalie), zeigen eine reduzierte Arborisierung der Dendriten sowie eine gestörte Synaptogenese und Myelinisierung. Prä- und unmittelbar postnatal myelinisierte Regionen erscheinen normal, später myelinisierte Regionen sind jedoch auffällig, was eher der Hypothese einer Entwicklungsstörung als der einer Demyelinisierung entspricht (Bauman and Kemper 1982). Neurologische Störungen sind durch Epilepsie (25 %), Tremor (30 %), Spastik (5 %) und auffällige EEG-Muster (80 %) gekennzeichnet. Nahezu alle Patienten zeigen Probleme des Erlebens und Verhaltens mit Hyperaktivität, Stereotypien, Aggressivität, Ängstlichkeit und sozialem Rückzug. Tyrosin wird eine semi-essenzielle Aminosäure, was zusammen mit erhöhten Phe-Konzentrationen die Synthese von anderen biogenen Aminen wie Melanin, Dopamin, Epinephrin sowie die Synthese von Serotonin aus Tryptophan reduzieren kann. Phenylacetat führt zu Ekzemen (20-40 %). Als Folge einer reduzierten Melaninsynthese sind Haare, Haut und Iris hypopigmentiert (Burgard et al 2016; Burgard et al 2017).

Bei schwangeren Frauen mit (insbesondere klassischer) PKU ist die Phe-Konzentration im Blut des Fetus diaplazentar um den Faktor 1,5 der mütterlichen Phe-Konzentration erhöht (Galan et al 2009). Ohne Absenkung der mütterlichen Phe-Konzentration in einen therapeutisch anzustrebenden Bereich erleiden nahezu alle Kinder eine Phenylalaninembryofetopathie bzw. ein Maternales PKU-Syndrom (MPKUS), in der Fachliteratur oft auch als „maternale PKU“ (MPKU) bezeichnet. Das MPKUS ist durch Entwicklungsverzögerung (92 %), Mikrozephalie (73 %), Fehlbildungen des Herzens (12 %), geringes Geburtsgewicht (40 %) und Dysmorphien gekennzeichnet (Lenke and Levy 1980).

2.1 Ziele der Diagnostik

Die Ziele der Diagnostik orientieren sich zum einen an den von Wilson und Jungner (Wilson and Jungner 1968) definierten Kriterien für Screeningkrankheiten, d.h. es sollen behandlungsbedürftige Menschen mit hinreichender Sensitivität und Spezifität präsymptomatisch einer Behandlung zugeführt werden. Zum anderen sollen bisher undiagnostizierte Menschen (primär aus Einwanderungsländern ohne Neugeborenenenscreening) eine Diagnose erhalten, um sie ggf. angemessen behandeln zu können.

2.2 Ziele der Behandlung

Als Endpunkte der Behandlungskontrolle sowie des Behandlungserfolgs **sollen** klinische Endpunkte stehen, d.h. Ergebnisse, die Menschen physisch oder mental erleben und die für sie

bedeutsam sind. Werden Surrogatendpunkte (z.B. physiologische oder metabolische Variablen) verwendet, ist deren Validität nachzuweisen (Institute of Medicine et al 2011). Sowohl Über- als auch Unterbehandlung sind zu vermeiden (Burgard et al 2017; Leuzzi et al 2020). Für die vorliegende Leitlinie sollen Wachstum, neurologische, intellektuelle, soziale und emotionale Entwicklung sowie die Versorgung mit Nährstoffen durch aussagefähige Parameter zu relevanten Untersuchungszeitpunkten erfasst werden.

2.3 Prinzipien der Behandlung

Zur Behandlung der PKU stehen drei Alternativen als Mono- oder Kombinationstherapie zur Verfügung.

2.3.1 Bilanzierte phenylalaninreduzierte semisynthetische Ernährung

Diese besteht in einer Phe-reduzierten Ernährung mit natürlichen und Speziallebensmitteln zur ausreichenden Deckung des Bedarfs an der essenziellen Aminosäure Phenylalanin, die mit einer phenylalaninfreien Aminosäurenmischung zur Deckung des Proteinbedarfs (und damit der Verhinderung eines Proteinmangels) supplementiert werden muss.

2.3.2 Pharmakologische Therapie mit BH₄

Diese Behandlungsform besteht in der Gabe des natürlichen Kofaktors Tetrahydrobiopterin (BH₄) in pharmakologischen Dosen zur Steigerung der Aktivität der Phenylalaninhydroxylase (PAH) bei milderer Formen der PKU mit PAH-Restaktivität.

2.3.3 Pharmakologische Therapie mit Pegvaliase

Pegvaliase enthält ein bakterielles Enzym, das Phenylalanin abbauen kann. Es zerlegt Phenylalanin in Ammoniak und trans-Zimtsäure, die weiter verstoffwechselt und/oder mit dem Urin ausgeschieden werden.

3 Nomenklatur Hyperphenylalaninämien (HPA)/Phenylketonurie (PKU)

Die Phenylalaninhydroxylasedefizienz kann durch Untersuchungen der Phe-Konzentration im Blut in folgenden Situationen diagnostiziert werden (Muntau et al 2002; Blau and van Spronsen 2014):

1. wenn betroffene Individuen sich ohne Einschränkung der Proteinzufuhr ernähren
2. nach einer standardisierten Proteinbelastung
3. nach einer standardisierten Belastung mit BH₄.

Tabelle II. Nomenklatur der Phenylketonurie/Hyperphenylalaninämie

Bezeichnung	Phe-Konzentration mg/dl ($\mu\text{mol/l}$)*	im Blut	Anteil (Prävalenz) aller im Neugeborenen- screening entdeckten Hyperphenylalaninämien [#]
Klassische PKU (kPKU)	≥ 20 (≥ 1200)		79 % (1:8.428)
Milde PKU (mPKU)	> 10 (> 600) und < 20 (< 1200)		
Milde Hyperphenylalaninämie (MHP)	≤ 10 (≤ 600)		21 % (1:31.613)
BH ₄ -responsive PKU	Relevantes Absinken der Phe-Konzentration im Blut nach oraler Gabe von BH ₄ (siehe Kapitel 2.3)		
Maternales Phenylketonuriesyndrom (MPKUS)	Mütterliche Phe-Konzentration > 6 (> 360) während der Schwangerschaft		

* Der exakte Umrechnungsfaktor von mg/dl zu $\mu\text{mol/l}$ beträgt entsprechend der Molmasse von Phenylalanin (165,19 g/mol) 60,54. Sowohl in der wissenschaftlichen Literatur als auch im klinischen Alltag wird als Umrechnungsfaktor 60 verwendet.

[#] Berechnet auf der Basis der Ergebnisse des deutschen Neugeborenen-screensings von 1969 bis 1993 (20.580.251 untersuchte Kinder) (Hoffmann and Machill 1994).

4 Nomenklatur Empfehlungsgrade

Deontische Logik ist ein Zweig der Logik, der sich mit Begriffen beschäftigt, die Verpflichtung (Gebote und Verbote) und Erlaubnis von Handlungen beschreiben. Leitlinien verwenden solche Begriffe (muss, sollte, kann) um Empfehlungen zu qualifizieren (Lomotan et al 2010). Unterschiedliche Leitliniensysteme verwenden verschiedene Terminologien, um den Grad von Empfehlungsstärken zu qualifizieren. In dieser Leitlinie wird das im AWMF-Regelwerk in den Versionen 1.1 (27.03.2013) und 2.0 (19.11.2020) (AWMF-Regelwerk V1.1 2013) empfohlene dreistufige System verwendet.

Zusätzlich wird in der vorliegenden Leitlinie das Prädikat „**bio-logisch notwendig**“ vergeben, wenn eine bestimmte Maßnahme im Versorgungsablauf biologisch, sachlogisch oder einer verbindlichen Vorgabe (z.B. einer Richtlinie) abgeleitet werden kann. Zum Beispiel ergibt sich die Notwendigkeit der Differentialdiagnostik (siehe Teil B, Kapitel **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) aus der Tatsache, dass eine im Neugeborenen-screensing gesicherte erhöhte Phe-Konzentration im Blut unterschiedlicher Ätiologie sein kann (Phenylalaninhydroxylase (PHA)-Mangel, Defekt im Stoffwechsel von Tetrahydrobiopterin, Faltungsstörung des PAH-Proteins) und differenziert behandelt werden muss. Gleiches gilt für gesetzlich regulierte Maßnahmen (z.B. sozialrechtliche Beratung, Kapitel 3.4). Bio-logisch notwendige Maßnahmen erhalten den **Empfehlungsgrad A**.

Tabelle III. Empfehlungsgrade

Empfehlungs-grad	Beschreibung	Syntax	Erläuterung
A	Starke Empfehlung für	soll	- Großer Nutzen / geringer Schaden für die meisten Patienten - Evidenz und/oder klinische Erfahrung eindeutig und patientenrelevant
A	Starke Empfehlung gegen	soll nicht	- Geringer Nutzen / großer Schaden für die meisten Patienten - Evidenz und/oder klinische Erfahrung eindeutig und patientenrelevant
B	Schwache Empfeh- lung für bzw. gegen	sollte sollte nicht	- Evidenz und/oder klinische Erfahrung weniger eindeutig und patientenrelevant
O	Offene Empfehlung für bzw. gegen	kann erwogen werden kann verzichtet werden	- Evidenz unklar. Klinische Erfahrung auf wenige Fälle beschränkt - Einzelfallentscheidungen - kein Nutzen, aber auch kein Schaden
In der Leitlinie verwendete Formulierungen	Starke Empfehlung A: Schwache Empfehlung B: Offene Empfehlung O:		soll/soll nicht sollte/sollte nicht kann/kann (nicht)

Teil B. Beschreibung des Versorgungsablaufs und Empfehlungen

1 VERSORGUNGSABLAUF Schritt 1: Bestätigte Hyperphenylalaninämie (HPA) durch positiven NGS-Befund

1.1 Durch wen, wo, wann und wie werden die Eltern /Sorgeberechtigten über den Befund und das weitere Vorgehen informiert?

Die **Erstinformation** der Eltern über einen positiven Befund im Neugeborenen Screening (NGS) (AWMF-Leitlinie 024/012) soll entsprechend der deutschen Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie, Abschnitt C § 22 Befundübermittlung) (Gemeinsamer Bundesausschuss 2019a) durch den Einsender der Probe erfolgen. Der Einsender informiert unverzüglich die Eltern (Personensorgeberechtigten). Auf eine schnelle, fachkompetente Abklärung und Weiterbetreuung soll ausdrücklich hingewiesen werden und es soll die Weitergabe der verfügbaren Kontaktmöglichkeiten (insbesondere Telefonnummern) zu den nächstgelegenen Zentren mit Stoffwechselspezialisten und 24-stündiger Erreichbarkeit erfolgen.

Die **ausführliche Aufklärung** der Eltern über die Bedeutung des Screeningergebnisses und die notwendigen weiterführenden diagnostischen Maßnahmen **sollen** in dem Stoffwechselzentrum erfolgen, in dem die weitere Betreuung des Patienten stattfindet (möglichst heimatnahes Zentrum). Die Aufklärung **soll** am Tag oder spätestens am ersten Werktag nach dem auffälligen NGS-Befund erfolgen.

Unter Leitung des ärztlichen Stoffwechselspezialisten und möglichst unter Beteiligung der Fachkraft für klinische Ernährungstherapie sowie evtl. eines Psychologen **sollen** die Eltern/ Personensorgeberechtigte/Familienmitglieder/weitere Betreuungspersonen über die Krankheit inklusive Ursache und mögliche Krankheitsformen, die weiteren differenzialdiagnostischen Schritte, die Behandlung sowie die Prognose und Vererbung aufgeklärt werden (Camfield et al 2004; MacDonald et al 2008; Hagedorn et al 2013). Die Aufklärung **soll** mündlich erfolgen und ist durch Bildmaterialien mit einfachen schriftlichen Erklärungen zu unterstützen (Burgard and Lindner 2018).

Empfehlung 1.1: Beim Erstkontakt mit dem betreuenden Stoffwechselzentrum **sollen** die Eltern/Sorgeberechtigten und bei Bedarf weitere in die künftige Behandlung einzubeziehende Familienmitglieder bzw. Betreuungspersonen vom ärztlichen Stoffwechselspezialisten über die Krankheit inklusive Ursache und mögliche Krankheitsformen, weitere differenzialdiagnostische Schritte, die Behandlung sowie die Prognose und Vererbung aufgeklärt werden.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2+, rechtlich notwendig
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100% Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades	

Die Kinderrichtlinie ist eine Rechtsvorschrift und erfordert nach positivem Ergebnis im Neugeborenenenscreening konfirmationsdiagnostische Schritte. Ohne Aufklärung und Information der Eltern/Patienten im Rahme des Erstkontakts ist dies nicht möglich. Eltern und Patienten erwarten vor während und nach diagnostischen Schritten informiert zu werden.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

Empfehlung 1.2: Die Aufklärung **sollte** unter Beteiligung der Fachkraft für klinische Ernährungstherapie sowie, wenn vorhanden, eines Psychologen mündlich erfolgen und durch schriftliche Bildmaterialien unterstützt werden.

Empfehlungsgrad	B	Empfehlung
Evidenzgrad	2+, 4,	logisch und sachlich notwendig
Studienqualität	Hoch	
Klinische Relevanz	Hoch	
Konsensstärke	100%	Starker Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Ohne Aufklärung und Information der Eltern/Patienten im Rahme des Erstkontakts ist dies nicht möglich. Eltern und Patienten erwarten vor während und nach diagnostischen Schritten informiert zu werden. Die erste Behandlung erfolgt immer diätetisch, kombiniert mit verhaltensmedizinischen Maßnahmen.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

2 VERSORGUNGSABLAUF Schritt 2: Bestätigungs- und Differenzialdiagnostik

2.1 Wie, wann und durch wen muss die Differenzialdiagnostik erfolgen?

Zum Nachweis persistierend erhöhter **Phe-Konzentrationen durch PAH-Defizienz** muss das Ergebnis des Neugeborenenenscreenings differentialdiagnostisch hinsichtlich einer Störung der Synthese bzw. des Stoffwechsels von Tetrahydrobiopterin (BH₄) (sog. Kofaktordefekte) oder eines Mangels von DNAJC12, einem Chaperon, das zur korrekten Faltung des PAH-Proteins erforderlich ist, abgeklärt werden (AWMF-Leitlinie_027-021 2019).

Für Neugeborene, die sehr zeitnah zur Aufklärung im Stoffwechselzentrum vorgestellt werden, erfolgt im Rahmen dieser Vorstellung hierzu die Entnahme und der Versand der Proben für die differenzialdiagnostischen Laboruntersuchungen (Aminosäuren im Plasma, Pterine und Dihydropteridinreduktase (DHPR)-Aktivität im Trockenblut). Kann ein Neugeborenes begründet nicht zeitnah in einem Stoffwechselzentrum vorgestellt werden, werden die Proben für die Bestimmung der Pterine im Trockenblut/Urin und der DHPR-Aktivität im Trockenblut in Absprache mit Stoffwechselspezialisten durch den aktuell medizinischen Verantwortlichen versendet.

Zur Sicherung einer PAH-Defizienz soll nach Ausschluss eines Kofaktordefekts eine molekulargenetische Untersuchung des *PAH*-Gens eingeleitet werden. Werden nicht zwei Varianten im PAH-Gen *in trans* nachgewiesen, soll eine Untersuchung des *DNAJC12*-Gens erfolgen.

2.2 Durchführung eines BH₄-Belastungstests im Neugeborenenalter zum Ausschluss eines Kofaktordefekts

Indikationen:

- Das Ergebnis der Bestimmungen von Pterinen und DHPR-Aktivität wird nicht innerhalb von wenigen Tagen zur Verfügung stehen.
- Klinische Symptome lassen einen Pterin-Stoffwechseldefekt wahrscheinlich erscheinen (Frühgeburtlichkeit, SGA, Temperaturinstabilität, neurologische Auffälligkeiten).
- Phe-Konzentration im Blut unter regulärer Ernährung ≥ 6 mg/dl (360 μ mol/l) und < 33 mg/dl (< 2.000 μ mol/l).

Durchführung:

- Beibehaltung der Ernährung mit Muttermilch/regulärer Formulanahrung.
- Gabe von 20 mg BH₄/kg Körpergewicht p.o im Rahmen einer Mahlzeit; falls erforderlich, BH₄-Gabe über eine nasogastrale Sonde.
- Messung der Phe-Konzentrationen im Blut [Trockenblut, Plasma oder Serum] unmittelbar vor sowie 4, 8, 12, 16 und 24 Stunden nach Gabe von BH₄.

Interpretation:

- Bei einem Kofaktordefekt (GTPCH-(Guanosintriphosphat Cyclohydrolase), PCD (Pterincarbinolamin-Dehydratase) - oder PTPS (6-Pyruvoyltetrahydropterin-Synthase) -Defizienz) kommt es zur Normalisierung der Phe-Konzentration im Blut innerhalb von 4-8 Stunden nach BH₄-Gabe.
- Bei protrahiertem Abfall der Phe-Konzentration um mindestens 30 % kann das Testergebnis auf eine BH₄-responsive PAH-Defizienz hinweisen (siehe Kapitel 2.3).

Empfehlung 2: Bei positivem Neugeborenencreening mit persistierend erhöhter Phe-Konzentration **soll** zwischen PAH-Mangel, Kofaktor-Mangel und *DNAJC12*-Mangel differenziert werden.

Der Ausschluss eines Kofaktor-Mangels **soll** durch Bestimmung der Pterine im Blut oder Urin und der DHPR-Aktivität im Trockenblut erfolgen.

Ein BH₄-Belastungstest **soll** in der Neonatalperiode nur dann durchgeführt werden, wenn eine Analyse der Pterine und der DHPR-Aktivität innerhalb weniger Tage nicht möglich ist und die Blut-Phe-Konzentration ≥ 6 mg/dl (360 μ mol/l) und < 33 mg/dl (2.000 μ mol/l) ist. Zur Diagnosesicherung und Beurteilung der funktionellen Konsequenzen der vorliegenden Varianten **soll** eine molekulargenetische Analyse durchgeführt werden. Bei unauffälligem Ergebnis der Analyse des *PAH* Gens und Ausschluss eines Kofaktor-Mangels **soll** eine Analyse des *DNAJC12* Gens erfolgen.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	(bio-)logisch notwendig
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	93 % Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Eine erhöhte Blutphenylalaninkonzentration kann ätiologisch auf verschiedenen Ursachen beruhen. Ein positiver Befund im Neugeborenencreening ist eine Verdachtsdiagnose, die	

für eine adäquate Behandlungsentscheidung durch geeignete Verfahren bestätigt werden muss.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

2.3 Diagnostik der BH₄-responsiven PAH-Defizienz/BH₄-responsive PKU

Besteht bei einem behandlungsbedürftigen Patienten eine Restaktivität des PAH-Enzyms, lässt sich diese Aktivität unter Umständen durch eine pharmakologische Behandlung mit BH₄ steigern. Eine BH₄-Responsivität kann mittels eines BH₄-Therapieversuchs oder eines BH₄-Belastungstests bestimmt werden.

2.3.1 Indikationen zur Abklärung der BH₄-Responsivität

Ein BH₄-Responsivitätstest **sollte** durchgeführt werden, wenn

1. die molekulare Diagnostik des PAH-Gens eine BH₄-Responsivität vermuten lässt oder diese nicht ausschließt.
2. die Phe-Konzentrationen im Blut auf eine milde/moderate Form der PKU hinweisen.
3. eine hohe Phe-Toleranz auf eine milde/moderate Form der PKU hinweist.

2.3.2 Wer soll nicht getestet werden?

Nicht getestet werden **sollen** Patienten mit Homozygotie oder Compound-Heterozygotie für Varianten im PAH-Gen, von denen bekannt ist, dass sie keine BH₄-Responsivität aufweisen (<http://www.biopku.org/biopku/search-start.asp> ; Zurfluh et al 2008; Anjema et al 2013; Wettstein et al 2015; Garbade et al 2018).

Die Bewertung des Genotyps hinsichtlich der BH₄-Responsivität soll Teil des genetischen Laborbefundes sein und anhand international zugänglicher Daten, z.B. Database of Patients and Genotypes Causing HPA/PKU incl. BH₄-Responsive Phenotype (<http://www.biopku.org/biopku/search-start.asp>) erfolgen.

2.3.3 Praktisches Vorgehen zur Abklärung der BH₄-Responsivität

Für die Durchführung des BH₄-Responsivitätstests muss die Phe-Konzentration vorübergehend über den für Säuglinge, Klein- und Schulkinder empfohlenen Bereich angehoben werden. Es wird daher der im Kapitel 2.3.3.1 dargestellte BH₄-Therapieversuch favorisiert.

Die Durchführung eines BH₄-Responsivitätstests **sollte** nur im Ausnahmefall im Neugeborenenalter erfolgen. Ein im Neugeborenenalter durchgeführter BH₄-Belastungstest kann zwar bereits einen Hinweis auf eine mögliche BH₄-Responsivität geben, ersetzt jedoch eine erneute Testung jenseits des Neugeborenenalters nicht. Bei positivem BH₄-Belastungstest im Neugeborenenalter **sollte** ein BH₄-Therapieversuch durchgeführt werden, um die Responsivität bei stabiler Stoffwechsellaage zu testen und die Phe-Toleranz unter BH₄-Gabe zu ermitteln.

2.3.3.1 Abklärung der BH₄-Responsivität durch einen BH₄-Therapieversuch

Voraussetzungen:

- Ein BH₄-Therapieversuch **soll** nur im infektfreien, nicht-katabolen Zustand durchgeführt werden.

- Vor Beginn des BH₄-Therapieversuchs **sollte** die individuelle Phe-Toleranz (siehe Kapitel 4.1) ermittelt werden.

Durchführung:

- Testdauer: mindestens 4 Wochen
- Messung der Phe-Konzentration im Blut [Trockenblut, Plasma oder Serum] an 3 Tagen innerhalb einer Woche vor Testbeginn, dann 1–2-mal pro Woche mit derselben Methode. Die Blutentnahme sollte möglichst immer zur gleichen Uhrzeit erfolgen.
- BH₄-Gabe in einer Dosierung von exakt 20 mg/kg/Tag p.o. mit einer regulären Mahlzeit
- Wöchentliche individuelle Steigerung der Phe-Zufuhr bis 3 aufeinanderfolgende Messwerte der Blut-Phe-Konzentration oberhalb des altersentsprechenden Zielbereichs liegen; dann ist die maximale Phe-Toleranz unter BH₄-Gabe überschritten. Die tägliche Phe-Zufuhr muss nun wieder etwas reduziert werden, um die Blut-Phe-Konzentration in den altersentsprechenden Zielbereich zu bringen.
- Bei Auftreten eines Infektes während des Therapieversuchs muss die Testphase verlängert werden.

Interpretation

- BH₄-Responsivität liegt vor, wenn die tägliche Phe-Zufuhr unter BH₄-Gabe um mindestens 100 % gesteigert werden kann und die Blut-Phe-Konzentration im altersentsprechenden Zielbereich bleibt.

Anmerkung: Das 100 %-Kriterium ist willkürlich, wurde jedoch als ein mögliches Kriterium in vorausgehenden Studien bereits eingesetzt. Ein allgemein anerkannter wissenschaftlich validierter Test existiert nicht.

2.3.3.2 Abklärung der BH₄-Responsivität durch einen BH₄-Responsivitätstest

Voraussetzungen:

- Die basale Phe-Konzentration im Blut sollte stabil bei ≥ 6 mg/dl (360 μ mol/l) liegen. Zum Erreichen dieses Ausgangswertes ist unter Umständen eine Erhöhung der täglichen Phe-Zufuhr erforderlich. In diesem Fall muss die Phe-Zufuhr mindestens 3 Tage vor Testbeginn gesteigert und dann unverändert bis zum Testende beibehalten werden.
- Ein BH₄-Belastungstest **soll** nur im infektfreien, nicht-katabolen Zustand durchgeführt werden.

Durchführung:

- Testdauer: 72 Stunden (24 Stunden **vor** und 48 h **nach** der ersten BH₄-Gabe)
- Probenentnahme zur Messung der Phe-Konzentration im Blut [Trockenblut, Plasma oder Serum] am Tag vor Testbeginn (idealerweise 4 Messungen zu den Zeitpunkten -24 Stunden, -16 Stunden, -8 Stunden, 0 Stunden = Basalwert) mit derselben Methode und Analyse in einem Testlauf.
- BH₄-Gabe in einer Dosierung von exakt 20 mg/kg/Tag p.o. mit einer regulären Mahlzeit an zwei aufeinanderfolgenden Tagen morgens, d.h. unmittelbar nach den Blutentnahmen der Messzeitpunkte 0 Stunden (= Basalwerte) und +24 Stunden.

- Probennahmen zur Messung der Phe-Konzentration im Blut (Trockenblut oder Plasma) mit derselben Methode zu den Zeitpunkten 8, 16, 24, 32, 40 und 48 Stunden (Endwert) nach der ersten BH₄-Gabe.

Interpretation

- Der BH₄-Belastungstest ist positiv, wenn die Blut-Phe-Konzentration nach BH₄-Gabe bei ≥ 1 Wert um mindestens 30 % gegenüber dem Basalwert abgefallen ist.

Anmerkung: Das 30 %-Kriterium ist willkürlich, wurde jedoch häufig in der Literatur benutzt. Es existiert kein allgemein anerkannter valider Kriteriumswert.

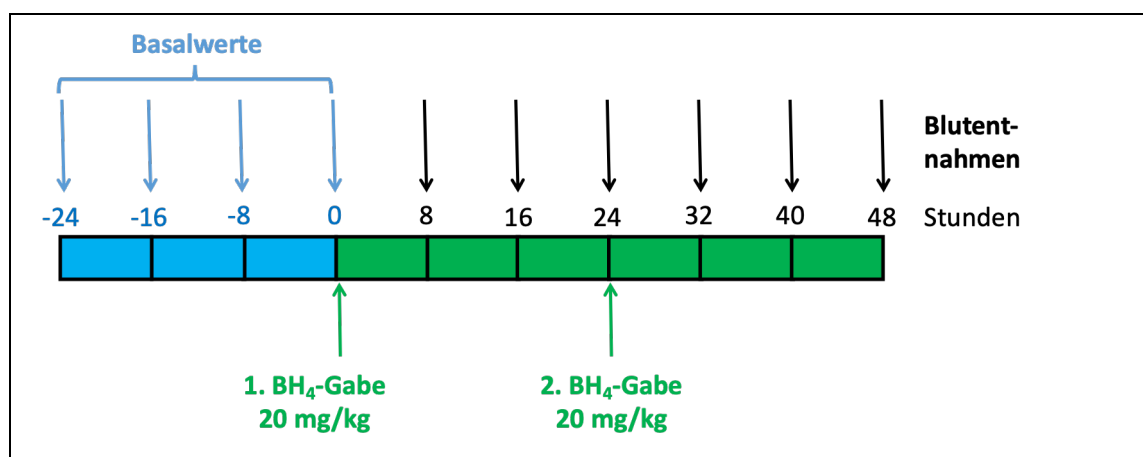


Abbildung 2. Schema zur Durchführung des BH₄-Responsivitätstests

Empfehlung 3.1: Die Untersuchung auf BH₄-Responsivität **soll** mittels eines BH₄-Therapieversuchs oder eines BH₄-Responsivitätstest durchgeführt werden, wenn molekulargenetisch oder klinisch ein Hinweis auf BH₄-Responsivität besteht.

Der BH₄-Therapieversuch ist gegenüber dem BH₄-Responsivitätstest zu bevorzugen, da er keine Anhebung der Phe-Konzentration im Blut über den im Säuglings-, Kleinkind- und Schulkindalter geltenden Zielbereich erfordert.

Ein kombinierter BH₄-Protein-Belastungstest **soll nicht** durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	1+, 1-, 2+, 2-, 3, 4
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	93 % Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Da BH₄-Responsivität eine klinisch bedeutsame Erleichterung der Behandlung bedeutet, ist eine protokollgeleitete Diagnostik notwendig und sinnvoll. Studien mit großen Stichprobenumfängen zeigen, dass sowohl BH₄-Responsivitätstest als ein Therapieversuch geeignet sind, BH₄-Responsivität zu diagnostizieren. Da ein kombinierter BH₄-Protein-Belastungstest

gleichzeitig zwei gegenläufige Wirkungen hervorruft, ist ein zuverlässiges Ergebnis nicht zu erwarten.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

Empfehlung 3.2: Der *BH₄-Therapieversuch* **soll** bei stabiler Stoffwechseleinstellung mit einer *BH₄-Dosis* von 20 mg/kg/Tag p.o. unter wöchentlicher Steigerung der täglichen Phe-Zufuhr über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden. Ein Patient gilt als *BH₄-responsiv*, wenn seine tägliche Phe-Zufuhr im *BH₄-Therapieversuch* um mindestens 100 % gesteigert werden kann und dabei die Phe-Konzentrationen im Blut im altersentsprechenden Zielbereich bleiben.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	1+, 1-, 2+, 2-, 3, 4
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	93 % Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Da *BH₄-Responsivität* eine klinisch bedeutsame Erleichterung der Behandlung bedeutet, ist eine protokollgeleitete Diagnostik notwendig und sinnvoll. Randomisierte Kontrollgruppenstudien, gut durchgeführte Kohortenstudien, aber auch Studien mit geringerem Evidenzniveau zeigen eine hohe Konsistenz und sprechen dafür, dass bei nachgewiesener *BH₄-Responsivität* ein Therapieversuch durchgeführt werden soll, um die therapeutische Relevanz der Responsivität zu dokumentieren.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

Empfehlung 3.3: Der *BH₄-Responsivitätstest* **soll** über 72 h und bei stabilen Blut-Phe-Konzentrationen ≥ 6 mg/dl (≥ 360 μ mol/l) durchgeführt werden. Nach vier Messungen der Blut-Phe-Konzentration im Abstand von je 8 h (-24, -16, -8 und 0 Stunden = Basalwerte) wird an zwei aufeinanderfolgenden Tagen eine *BH₄-Dosis* von 20 mg/kg/Tag p.o. verabreicht. Ein Patient gilt als responsiv, wenn die Blut-Phe-Konzentration nach *BH₄-Gabe* bei ≥ 1 Wert um mindestens 30 % gegenüber dem Basalwert abgefallen ist. Der Test ist nicht aussagekräftig, wenn die Blut-Phe-Konzentrationen vor der ersten *BH₄-Gabe* starke Schwankungen bzw. Werte < 6 mg/dl (< 360 μ mol/l) zeigen.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	1+, 1-, 2+, 2-, 3, 4
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	93 % Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Da BH₄-Responsivität eine klinisch bedeutsame Erleichterung der Behandlung bedeutet, ist eine protokollgeleitete Diagnostik notwendig und sinnvoll. Randomisierte Kontrollgruppenstudien, gut durchgeführte Kohortenstudien, aber auch Studien mit geringerem Evidenzniveau zeigen eine hohe Konsistenz und sprechen dafür, dass das empfohlene Protokoll valide und reliable Ergebnisse erbringt.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

3 VERSORGUNGSABLAUF Schritt 3: Behandlungsentscheidung und –optionen

Nach Abschluss der Bestätigungs- bzw. Differentialdiagnostik ist im Stoffwechselteam unter Verantwortung eines Spezialisten für Stoffwechselmedizin eine Behandlungsentscheidung zu treffen.

3.1 Behandlungsentscheidung: Welche Personen müssen behandelt werden?

In publizierten Leitlinien sowie der internationalen Literatur besteht keine Einigkeit, ob bereits ab einer Phe-Konzentration im Blut > 6 mg/dl (> 360 µmol/l) eine Behandlung notwendig ist. Die Behandlung der MHP mit Phe-Konzentrationen zwischen 6 und 10 mg/dl (360 bis 600 µmol/l) ist nach einer neu erstellten umfassenden Evidenzbewertung der vorhandenen Literatur, die über bislang als relevant erachtete Publikationen hinausgeht, nicht indiziert. Eine systematische Literaturrecherche identifizierte insgesamt 18 auswertbare Studien mit einem kumulierten Stichprobenumfang von 439 Personen mit MHP. Vier Studien erlauben keine Aussage zum Zielbereich, da nur Personen mit Konzentrationen ≤ 6 mg/dl (≤ 360 µmol/l) eingeschlossen waren. Die Ergebnisse von 10 überwiegend hochwertigen Kohortenstudien mit mäßiger Qualität (92 Personen mit Phe-Konzentrationen ≤ 6 mg/dl (≤ 360 µmol/l), 125 Personen mit Phe > 6 mg/dl (> 360 µmol/l)) zeigen keine signifikanten Unterschiede zu Kontrollgruppen oder zwischen den Konzentrationsbereichen ≤ bzw. > 6 mg/dl (360 µmol/l). Insbesondere ist darauf hinzuweisen, dass die vielfach zur Unterstützung der Behandlungsbedürftigkeit zitierte Publikation von Diamond (Diamond et al 1997) für die Behandlungsnotwendigkeit im Bereich > 6 mg/dl (>360 µmol/l) nach Alpha-Adjustierung in 55 Tests über 19 Untersuchungsaufgaben lediglich ein einziges signifikantes Ergebnis zwischen den Gruppen ≤ 6 mg/dl (≤ 360 µmol/l) und > 6 mg/dl (> 360 µmol/l) zeigt. Ebenso zeigt sich nur ein einziges signifikantes Ergebnis in insgesamt 165 statistischen Tests zur Überprüfung der Unterschiede zwischen der Gruppe > 6 mg/dl und drei verschiedenen Vergleichsdatensätzen (gesunde Geschwister, Kontrollgruppe, Normdaten). Die Anwendung des regressionsanalytischen Ansatzes analog des britischen PKU-Registers (Costello et al 1994), allerdings mit einer doppelt so großen Stichprobe (N=43 aus verschiedenen publizierten Studien gepoolte Datensätze) ergibt einen IQ-Erwartungswert von 100 für eine Phe-Konzentration von 10 mg/dl (600 µmol/l) und nicht wie in der britischen Arbeit (N=24) berichtet, bei 6,7 mg/dl (400 µmol/l). Die Regressionskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen Phe-Konzentration und IQ aus neun Studien mit MHP-Daten fallen in zwei Gruppen. Fünf Koeffizienten sagen IQ-Veränderungen zwischen -0,3 und +0,1 Punkten/1 mg/dl vorher. Vier Arbeiten sagen IQ-Veränderungen zwischen -3,0 bis -7,3 IQ-Punkten pro 1 mg/dl (60 µmol/l) Phe voraus, also deutlich mehr als eine durchschnittliche Veränderung von -1,5 IQ-Punkten/1 mg/dl für PKU-Patienten aus den amerikanischen und deutschen PKU-Ver-

bundstudien sowie dem britischen PKU-Register (Burgard 2000), was Zweifel an der Validität der Ergebnisse aufkommen lässt.

Die inkonsistent erscheinenden Empfehlungen, MHP bis 10 mg/dl nicht zu behandeln, jedoch für PKU-Patienten während der Kindheit Phe-Konzentrationen ≤ 6 mg/dl (≤ 360 $\mu\text{mol/l}$) festzulegen (siehe Kapitel 4.1.2.1) beruhen auf der Tatsache, dass Menschen mit MHP nie Konzentrationen > 10 mg/dl (> 600 $\mu\text{mol/l}$) haben (Diamond et al 1997). Ein weiteres Argument ergibt sich aus der Tatsache, dass die Obergrenze der Empfehlung für Phe-Konzentrationen während der Schwangerschaft von 6 mg/dl (360 $\mu\text{mol/l}$) unter Berücksichtigung des diaplazentaren Gradienten für Phenylalanin von 1,5 (Galan et al 2009) eine Konzentration von 9 mg/dl (540 $\mu\text{mol/l}$) im Fetus ergibt.

Alle Neugeborenen mit einer PAH-Defizienz und Phe-Konzentrationen im Blut > 10 mg/dl (> 600 $\mu\text{mol/l}$) **sollen** behandelt werden.

Frauen mit PAH-Mangel und Phe-Konzentrationen im Blut > 6 mg/dl (> 360 $\mu\text{mol/l}$) sollen während der Schwangerschaft ebenfalls behandelt werden (siehe Kapitel 9).

Für Phe-Konzentrationen zwischen 6 und 10 mg/dl (360 und 600 $\mu\text{mol/l}$) gibt es keine Evidenz, dass eine Behandlung zu einem besseren Ergebnis führt. In Anbetracht der mit einer unnötigen Medikalisierung verbundenen Nachteile (Timmermans and Buchbinder 2010) **soll** deshalb von einer Behandlung abgesehen werden.

Empfehlung 4: Bei wiederholten Phe-Konzentrationen im Blut > 10 mg/dl (> 600 $\mu\text{mol/l}$) soll eine Behandlung erfolgen.	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2++, 2+, 2-, 3, 4
Studienqualität	Hoch, mäßig
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Eine Zusammenstellung der Ergebnisse von 20 Studien zur Untersuchung des Grenzwerts zur Definition der nicht-behandlungs-bedürftigen Milden Hyperphenylalaninämie (MHP) zeigt, dass mehrere gut durchgeführte Studien von hoher Qualität keine messbaren Unterschiede in neurologischen und intellektuellen Funktionen in den Bereichen ≤ 6 mg/dl (360 $\mu\text{mol/l}$) und > 6 bis 10 mg/dl (> 360 bis 600 $\mu\text{mol/l}$) zeigen. Auch zeigen Korrelations- bzw. Regressionsanalysen keine Gradienten zwischen Phenylalanin-konzentration und Ergebnismesswerten. Studien, die Zusammenhänge, die im Bereich bis 10 mg/dl (600 $\mu\text{mol/l}$) einen Zusammenhang zwischen Phenylalaninkonzentration und Outcomevariablen berichten, sind durchweg von niederer Studienqualität, zeigen aber fast ausnahmslos Ergebnisse in den Normbereichen der untersuchten Variablen. <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

3.2 Welche Patienten sollen nur beobachtet werden?

Bei Kindern mit Phe-Konzentrationen im Blut zwischen 6 und 10 mg/dl (360 bis 600 µmol/l) unter altersentsprechender Ernährung sollen die Phe-Konzentration im Blut nach folgendem Zeitplan kontrolliert werden:

- bis zum Ende des ersten Lebensmonats wöchentlich
- bis zum Ende des ersten Lebensjahrs monatlich
- bis zum Ende des zweiten Lebensjahrs vierteljährlich
- anschließend jährlich

Da es auch bei Kindern mit Phe-Konzentrationen zwischen 3 mg/dl und 6 mg/dl (180 bis 360 µmol/l) unter altersentsprechender Ernährung zu einem späteren Anstieg der Phe-Konzentration in den behandlungsbedürftigen Bereich kommen kann (Binder et al 1979; Berlin et al 1995; Viall et al 2017), sollen auch bei diesen nach folgendem Zeitplan Messungen der Phe-Konzentrationen im Blut erfolgen:

- bis zum Ende des ersten Lebensmonats wöchentlich
- bis zum Ende des zweiten Lebensjahres vierteljährlich

Sofern die Phe-Konzentration im Blut immer unter 6 mg/dl (360 µmol/l) liegt, sind weitere Kontrollen nicht notwendig.

Bei Mädchen **kann** eine jährliche Kontrolle bis ins Erwachsenenalter durchgeführt werden, um zur Vermeidung eines maternalen PKU-Syndroms eine Anbindung an ein Stoffwechselzentrum sicherzustellen. Jungen mit anhaltenden Phe-Konzentrationen < 6 mg/dl (< 360 µmol/l) benötigen nach Beendigung des zweiten Lebensjahres keine weitere Kontrolluntersuchungen und Vorstellungen in einem Stoffwechselzentrum.

Steigt die Phe-Konzentration auf > 10 mg/dl (> 600 µmol/l) an, ist die Behandlungsentscheidung erneut zu treffen (siehe Kapitel 3.1 und 3.3).

Empfehlung 5: Bei Kindern mit Phe-Konzentrationen im Blut zwischen 6 und 10 mg/dl (360 bis 600 µmol/l) unter altersentsprechender Ernährung **sollen** die Phe-Konzentration im Blut entsprechend folgendem Zeitplan kontrolliert werden:

- bis zum Ende des ersten Lebensmonats wöchentlich
- bis zum Ende des ersten Lebensjahrs monatlich
- bis zum Ende des zweiten Lebensjahrs vierteljährlich
- anschließend jährlich

Bei Kindern mit Phe-Konzentrationen im Blut zwischen 3 mg/dl (180 µmol/l) und 10 mg/dl (600 µmol/l) **sollen** unter altersentsprechender Ernährung Messungen der Phe-Konzentrationen bis zum Ende des ersten Lebensmonats wöchentlich und bis zum Ende des zweiten Lebensjahres vierteljährlich durchgeführt werden.

Steigt die Phe-Konzentration auf > 10 mg/dl (> 600 µmol/l) an, soll die Behandlungsentscheidung neu getroffen werden (siehe Kapitel 3.1 und 3.3).

Bei Kindern mit anhaltenden Phe-Konzentrationen unter 6 mg/dl (360 µmol/l) **sollen** nach Beendigung des zweiten Lebensjahres keine weiteren Kontrollen der Phe-Konzentration und keine Vorstellungen im Stoffwechselzentrum mehr erfolgen.

Für Mädchen mit Phe-Konzentrationen zwischen 6 und 10 mg/dl (360 und 600 µmol/l) soll ein Behandlungsausweis mit dem Hinweis auf die Notwendigkeit einer präkonzeptionellen Laboruntersuchung und Schwangerschaftsberatung ausgestellt werden (siehe Empfehlung 39).	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	3, 4
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Die in der Literatur berichteten Laborwerte aller Fallserien (insgesamt 24 Kinder) zeigen übereinstimmend, dass in den ersten beiden Lebensjahren in Einzelfällen die Blutphenylalaninkonzentration vom nicht behandlungsbedürftigen Bereich in den behandlungsbedürftigen Bereich ansteigen kann und damit eine Behandlung notwendig indiziert ist. <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

3.3 Welche Behandlungsformen sind möglich/indiziert?

Die Behandlung der klassischen PKU erfolgt mit einer Ernährungstherapie. Die Behandlung mit BH₄ als Mono- oder Kombinationstherapie ist nur bei eindeutiger BH₄-Responsivität eine Behandlungsoption (siehe Kapitel 2.3). Eine Behandlung mit dem Enzym Pegvaliase ist als Enzymersatztherapie grundsätzlich für alle Formen behandlungsbedürftiger Hyperphenylalaninämien möglich, wird jedoch sowohl vom Hersteller als auch vom Gemeinsamen Bundesausschuss nur für Patienten ab einem Alter von 16 Jahren empfohlen, die mit anderen Behandlungsoptionen Phe-Konzentrationen im Blut ≤ 10 mg/dl (≤ 600 µmol/l) nicht erreichen können (Gemeinsamer Bundesausschuss 2019).

3.3.1 Bilanzierte phenylalaninreduzierte semisynthetische Ernährung als Monotherapie

Das Ziel der Ernährungstherapie bei PKU ist einerseits das Erreichen des individuellen Zielbereichs von Phe im Blut im Rahmen der Empfehlungen, andererseits aus ernährungsphysiologischer Sicht eine adäquate Nährstoffzufuhr. Die Ernährungstherapie muss individuell und für die jeweilige Altersgruppe alltagstauglich und realisierbar gestaltet werden. Das Prinzip der Phe-reduzierten Ernährungstherapie besteht in einer Bilanzierung von Phe in der täglichen Ernährung und der notwendigen Ergänzung mit einer Phe-freien Aminosäurenmischung (ASM). Um eine angemessene Energiezufuhr zu gewährleisten, sind in der Regel diätetische proteinarme Speziallebensmittel (z.B. proteinarmes Brot, proteinarmes Mehl, proteinarme Teigwaren, usw.) erforderlich. Zur genauen Beschreibung siehe Kapitel 4.1.

3.3.2 BH₄ als Monotherapie

Eine Behandlung ausschließlich mit BH₄ kann begonnen werden, wenn BH₄-Responsivität nachgewiesen wurde (siehe Kapitel 2.3) und der altersspezifische Zielbereich der Phe-Konzentration im Blut ohne zusätzliche bilanzierte Phe-reduzierte Ernährung erreicht werden kann. Für die Behandlung steht Sapropterin Dihydrochlorid (Kuvan®) zur Verfügung. Die zugelassene Dosierung beträgt 5-20 mg/kg p.o. 1x täglich.

Die maximale Dosis sollte sich am längenbezogenen Normalgewicht orientieren.

3.3.3 Kombinationstherapie aus balanzierter Phe-reduzierter Ernährung und BH₄

Eine Kombinationstherapie kann begonnen werden, wenn BH₄-Responsivität nachgewiesen wurde (siehe Kapitel 2.3) und zur Erreichung des altersspezifischen Zielbereichs der Phe-Konzentration im Blut zusätzlich eine balanzierte Phe-reduzierte Ernährung notwendig ist. Für die Behandlung steht Sapropterin zur Verfügung. Die zugelassene Dosierung beträgt 5-20 mg/kg 1x tägl. p.o.

Die maximale Dosis sollte sich am längenbezogenen Normalgewicht orientieren.

Limitation der Zulassung der BH₄-Therapie in der Schweiz

Nur BH₄-responsive Patienten, die mit einer BH₄-Monotherapie behandelt werden, können, dürfen mit Sapropterin behandelt werden, d.h. entweder Ernährungstherapie wie in Kapitel 3.3.1 oder BH₄-Monotherapie wie in Kapitel 3.3.2 beschrieben, da keine Vergütung von ASM oder proteinarmen Ernährungsprodukten erfolgt, wenn gleichzeitig Sapropterin verschrieben wird. Empfohlene Dosierung: 10 mg/kg/d.

Die maximale Dosis sollte sich am längenbezogenen Normalgewicht orientieren.

3.3.4 Pegvaliase (Palynziq®)

Pegvaliase enthält ein bakterielles Enzym, das Phe zu Ammoniak und trans-Zimtsäure umwandelt. Das Medikament ist nur für Patienten ab dem Alter von 16 Jahren zugelassen, bei denen mit anderen Behandlungsoptionen Phe-Konzentrationen im Blut ≤ 10 mg/dl (≤ 600 μ mol/l) nicht erreicht werden können.

Vor Behandlungsbeginn ist eine Abklärung systemischer Überempfindlichkeit erforderlich; Patienten und Beobachter sind über systemische Überempfindlichkeitsreaktionen aufzuklären sowie in der Anwendung eines Adrenalininjektionsprodukts mit einem Autoinjektor zu unterweisen.

Das Medikament wird subkutan appliziert. Nach einer Titrationsphase mit ein- bis mehrmaligen wöchentlichen Injektionen wird das Medikament täglich verabreicht. Die erste Injektion muss unter ärztlicher Beobachtung erfolgen, gefolgt von einer einstündigen Überwachung. Während der ersten 6 Monate muss während der Verabreichung und 60 Minuten danach ein geschulter Beobachter anwesend sein.

Während der Titrationsphase und bei Bedarf während der Erhaltungsphase ist eine Prämedikation mit einem H1-Rezeptor-Antagonisten, H2-Rezeptor-Antagonisten und Antipyretikum notwendig. Bei allergischen Reaktionen kann die Gabe von Antipyretika, Kortikosteroiden oder Adrenalin notwendig werden.

Sowohl in der Titrations- als auch der Erhaltungsphase kommt es häufig zu Hypophenylalaninämien (definiert als Phe-Konzentrationen $< 0,5$ mg/dl (30 μ mol/l) auf die eine Erhöhung der Proteinzufuhr bzw. eine Reduktion der Pegvaliase-Dosis erfolgen muss. Die Kontrolle der Phe-Konzentrationen soll in der Erhaltungsphase monatlich erfolgen. Nahezu alle Patienten zeigen zumindest transiente Nebenwirkungen (Reaktionen an der Injektionsstelle: 93 %; Arthralgien: 85 %, Überempfindlichkeitsreaktionen: 75 %). Pegvaliase hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Überempfindlichkeitsreaktionen mit Symptomen wie Schwindelgefühl oder Synkope können die Ver-

kehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2019e). Es existieren keine Inkompatibilitätsstudien mit anderen Arzneimitteln.

Die Behandlung mit Palynziq® wird nicht für Schwangere empfohlen, es sei denn Phe-Konzentrationen im Blut ≤ 10 mg/dl (≤ 600 μ mol/l) können mit anderen Behandlungsoptionen nicht erreicht werden. Da die Muttermilchgängigkeit nicht bekannt ist, sollte Pegvaliase nur dann an stillende Frauen verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Säugling überwiegt. Die Behandlung mit Pegvaliase darf nur von Ärztinnen und Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit PKU verfügen (European Medicines Agency 2019).

Während eine signifikante Absenkung der Phe-Konzentration gesichert nachgewiesen ist, ist deren Bedeutung für den klinischen Verlauf der Patienten unklar (Gemeinsamer Bundesausschuss 2019c).

Die vom Hersteller auf der Basis von im Rahmen der Zulassungsstudie erhobenen Daten berichteten Verbesserungen der Stimmung und der Aufmerksamkeit wurden vom G-BA aus Gründen der methodischen Unsicherheit als nicht bewertungsrelevant eingestuft.

Limitation der Zulassung der Therapie mit Pegvaliase (Palynziq®) in der Schweiz und in Österreich

Palynziq® ist zum Zeitpunkt der Abfassung der Leitlinie in der Schweiz und in Österreich nicht zugelassen

3.3.5 LNAA - Große neutrale Aminosäuren

Large Neutral Amino Acids (LNAA; große neutrale Aminosäuren: Tyrosin, Tryptophan, Threonin, Methionin, Valin, Isoleucin, Leucin, Histidin und Phenylalanin) stehen am LAT1-Transporter der Blut-Hirn-Schranke zueinander in Konkurrenz. Darauf basierend wurde die Hypothese generiert, dass über eine supraphysiologische Zufuhr von LNAA die Aufnahme von Phe sowohl enteral als auch an der Bluthirnschranke reduziert und so die Phe-Konzentration im Blut und im Liquor/Hirn reduziert werden kann (van Spronsen et al 2010). Trotz einzelner positiver, präklinischer und klinischer Ergebnisse aus kleineren Studien konnte diese Hypothese letztlich nicht bestätigt werden.

Empfehlung 6: Eine Behandlung mit LNAA zur Reduktion von Plasma-, Liquor- bzw. ZNS-Konzentrationen von Phe sollte nicht durchgeführt werden.	
Empfehlungsgrad	B
Evidenzgrad	1-, 2++, 2-
Studienqualität	mäßig
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	86 % Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Nicht nur das Rationale einer Behandlung der Phenylketonurie mit großen neutralen Aminosäuren (large neutral amino acids, LNAA) ist ungeklärt, auch die Ergebnisse einer oralen Gabe von LNAA sind sowohl hinsichtlich der Senkung der Konzentration im Blut/Plasma als auch im Gehirn uneinheitlich und widersprüchlich. Bislang konnte die Blockade eines Anstiegs der Blutphenylalaninkonzentration im Gehirn durch LNAA-Gabe in Verbindung mit	

einer Veränderung des EEG-Powerspektrums nur unter Laborbedingungen verlässlich gezeigt werden. Ein Vorteil gegenüber einer vollwertigen Aminosäurenmischung ist nicht nachgewiesen. LNAA- Supplementierung kann bei Nicht-Einhaltung der konventionellen Behandlung von Nutzen sein, erfordert dann jedoch die Zugabe von Lysin und Arginin.
Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

Statement 1: Zur Behandlung stehen folgende Alternativen zur Auswahl:

1. Bilanzierte Phe-reduzierte Ernährung als Monotherapie
2. BH₄ als Monotherapie
3. Kombinationstherapie aus balanzierter Phe-reduzierter Ernährung und BH₄
4. Pegvaliase (ab dem Alter von 16 Jahren zugelassen)

Zur Behandlung während der Schwangerschaft siehe Kapitel 9.3.3.

Empfehlung 7.1: Die bilanzierte Phe-reduzierte Ernährung als Monotherapie **soll** bei allen Patienten durchgeführt werden, bei denen eine andere Art der Therapie nicht durchgeführt werden kann, darf, oder von Patienten/Eltern oder Sorgeberechtigten nicht gewünscht wird.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
------------------------	---------------------------------

Evidenzgrad	1+, 2++, 3
--------------------	-------------------

Studienqualität	Hoch
------------------------	-------------

Klinische Relevanz	Hoch
---------------------------	-------------

Konsensstärke	100 % Starker Konsens
----------------------	------------------------------

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Unbehandelt führt die durch einen Phenylalaninhydroxylasemangel bedingte Hyperphenylalaninämie zu irre-versiblen schweren intellektuellen und neurologischen Beeinträchtigungen. Eine bilanzierte Phe-reduzierte Ernährung führt zu einer signifikanten Absenkung der Blut-Phenylalaninkonzentration. Sofern sie mit einer durch Mikronährstoffe (Vitamine, Mineralien, Spurenelemente) angereicherten Aminosäurenmischung supplementiert ist, entspricht sie einer vollwertigen Nährstoffzufuhr. Durchführung entsprechend den individuellen Empfehlungen führt zu normaler Entwicklung (siehe auch **Empfehlungen 17.1 bis 17.6**). Der Effekt der Behandlung ist folglich sehr groß.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

Empfehlung 7.2: Eine Monotherapie mit BH₄ **soll** nur durchgeführt werden, wenn dadurch unter altersgerechter Ernährung die Phe-Konzentration in den altersspezifischen Zielbereich sinkt.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
------------------------	---------------------------------

Evidenzgrad	1+, 2+, 2-, 3, (bio-)logisch notwendig.
--------------------	--

Studienqualität	Hoch
------------------------	-------------

Klinische Relevanz	Hoch
---------------------------	-------------

Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Im Rahmen von Fallstudien, Kohorten Studien und Metaanalysen werden 83 Patienten mit milder Hyperphenylalaninämie (MHP) bzw. mPKU unterschiedlicher Altersgruppen (Neugeborene bis Erwachsenenalter) berichtet, die erfolgreich mit BH₄-Monotherapie (Dosen zwischen 5 und 20 mg/kg/Tag) unter freier Ernährung behandelt und über Zeiträume bis zu 16 Jahre beobachtet wurden. Endpunkte der Behandlung sind Blut-Phenylalaninkonzentrationen in altersentsprechenden Zielbereich sowie anthropometrische Daten, Intelligenz und unerwünschte Ereignisse. Als Kennwerte der Blutphenylalaninkonzentration werden sowohl Einzelwerte als auch Mediane, Mittelwerte und Boxplots verwendet. Eventuelle Ausreißer nach oben im Rahmen fieberhafter Infekte wurden berichtet. Die Studienqualität ist hoch, teilweise aber aufgrund mangelnder Präzision und Vollständigkeit der Dokumentation auch als mäßig zu bezeichnen. Darüber hinaus ist die gesicherte Absenkung der Phenylalaninkonzentration in den altersspezifischen Zielbereich eine biologisch notwendige Voraussetzung einer BH₄-Monotherapie. Wird die BH₄-Monotherapie nach einer längeren Periode mit Diättherapie begonnen, sollte auf eine ausreichende Zufuhr von Vitaminen und Mikronährstoffen geachtet werden. <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

Empfehlung 7.3: Eine Kombinationstherapie aus balanzierter Phe-reduzierter Ernährung und BH₄ soll nur durchgeführt werden, wenn die Phe-Toleranz durch die Gabe von BH₄ in klinisch bedeutsamen Maß, d.h. um mindestens 100 % gesteigert werden kann (siehe Kapitel 2.3.3) und die Phe-Konzentration im altersspezifischen Einstellungsbereich bleibt.	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	1+, 2++, 2+, 2-, 3
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	93 % Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Eine Kombinationstherapie aus balanzierter Phe-reduzierter Ernährung und BH₄ soll eine praktisch/klinisch relevante Erhöhung der Phenylalanintoleranz und somit der natürlichen Proteinzufuhr sowie eine Reduktion eines Proteinsubstituts ermöglichen. Wird BH₄-Responsivität über eine Reduktion der Blut-Phenylalaninkonzentration um $\geq 30\%$ definiert, zeigt sich über repräsentative und hochwertige Studien mit Patienten mit milder PKU unterschiedlichen Alters (Kinder, Jugendliche, Erwachsene), Beobachtungszeiten bis zu drei Jahren, individuellen BH₄-Dosierungen zwischen 10 und 20 mg/kg Körpergewicht und Tag, übereinstimmend ein Anstieg der Phenylalanintoleranz von $\geq 100\%$ (Mittelwert=175%; SD=74%; Median=150%; 95-280%). Außerdem werden Steigerungen um das 4- bis 7-fache berichtet. Dabei bleiben die Blut-Phenylalaninkonzentrationen im altersbezogenen Zielbereich. In einer Meta-Analyse (Ilgaz et al. 2021) von 18 Studien zeigte sich in 2 Studien ein 1,5-facher, in 10 Studien ein >2-facher (2,2-4,3) Anstieg der Phenylalanin-Toleranz. In 5 auswertbaren Datensätzen zeigte sich ein Anstieg der Aufnahme von natürlichem Protein um 51 bis 157% pro kg Körpergewicht/Tag bzw. 79 bis 311 % g/Tag. Die Reduktion des Pro-	

teinäquivalents eines Proteinsubstituts war $\geq 80\%$ in 9/18 Studien, $\geq 40\%$ in 5/18 Studien und $< 25\%$ 2/18 Studien. Es wird empfohlen bei BH_4 -Behandlung einen Anstieg der endgültigen Phe-Toleranz Anstieg um $\geq 100\%$ des Ausgangswerts zu erwarten.

Eine normative Aussage lässt sich grundsätzlich aus Beobachtungsdaten nicht ableiten, jedoch an diesen orientieren: Brot enthält ca. 10 g Protein bzw. 500 mg Phenylalanin pro 100 Gramm. Eine Scheibe Brot wiegt ca. 40 g und enthält somit 200 mg Phenylalanin. Bei einer Ausgangstoleranz von 500 mg Phe/Tag würde eine Steigerung um 100% folglich 2,5 Scheiben Brot entsprechen.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

Empfehlung 7.4: Die Behandlung mit Pegvaliase **kann** bei Patienten ab dem Alter von 16 Jahren nach sorgfältiger individueller Abwägung des klinischen Nutzens sowie von Art, Ausmaß und Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen erwogen werden.

Empfehlungsgrad	O Offene Empfehlung
Evidenzgrad	1+, 2++, 3a, G-BA-Zulassung
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	93 % Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Pegvaliase ist für die Behandlung von Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit Phenylketonurie (PKU) indiziert, deren Phenylalaninkonzentration im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend (d.h. $> 600 \mu\text{mol/l}$ bzw. 10 mg/dl) eingestellt sind.

Die Behandlung während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, alternative Strategien zur Kontrolle der Phenylalaninwerte sind erschöpft. Es ist nicht systematisch untersucht, ob Pegvaliase in der Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund des Mangels an menschlichen Daten sollte Pegvaliase nur dann an stillende Frauen verabreicht werden, wenn potenzieller Nutzen potenzielles Risiko für das Kind überwiegt. Es liegt ein Einzelfallbericht vor, in dem die Phenylalaninammonialyase (PAL)-Aktivität in der Muttermilchprobe einer mit Pegvaliase der behandelten PKU-Patientin ($0,15 \pm 0,24 \text{ nmol/min}$) nicht von einer Leerprobe ($0,02 \pm 0,03$) sowie der Kontroll-Muttermilchprobe ($0,47 \pm 0,52$) zu unterscheiden war. Zugabe handelsüblicher Pegvaliase (20 mg/ml , $10 \mu\text{l}$ zu 1 ml Magermilch erlaubte Ausschluss von Anti-Pegvaliase-Inhibitoren in der Milch.

Hochwertige, gut durchgeführte Studien belegen

1. die statistisch signifikante Absenkung der Phe-Konzentration im Blut unter einer normalen Proteinzufuhr bei aller Formen der durch einen PAH-Mangel verursachten Hyperphenylalaninämie in den Zielbereich $\leq 600 \mu\text{mol/l}$ (10 mg/dl).
2. Häufige Nebenwirkungen und Immunogenität, wobei jedoch das Sicherheitsprofil als beherrschbar angesehen wird.
3. Die darüberhinausgehende Bedeutung einer bestimmten Veränderung der Phe-Konzentration im Blut auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik ist jedoch unklar. Untersucht wurden Aufmerksamkeit (Untersucherbeurteilung) und Stimmung (Selbstbeurteilung). Die Datenlage erlaubt jedoch keine belastbaren Schlussfolgerungen. Phe wird als Sur-

rogat für neurokognitive Störungen betrachtet, was durch Korrelationsanalysen und die Ergebnisse in den Endpunkten der neurokognitiven Störungen bestätigt wird.

Zur Beurteilung der Behandlung mit Pegvaliase wurden vom Hersteller gesponserte Studien mit teilweise überlappenden Stichprobenumfängen von 24, 66, 80, 261 Teilnehmern analysiert. Zur Beurteilung der Muttermilchgängigkeit von Pegvaliase liegt ein Einzelfallbericht vor. Nach Austestung (Titration) der individuell notwendigen Dosierung zur Erreichung des Behandlungsziels (Erhaltungsdosis), erfolgt mit Dosierungen von 20 bis 60 mg/Tag. Die mittlere Dauer bis zur Erreichung der Erhaltungsdosis war dosisabhängig und betrug 11,5 (3,0) Wochen für 20 mg/Tag und 14,0 (4,7) Wochen für 40 mg/Tag.

Die Dauer bis zur Erreichung des Behandlungsziels lag im Mittel bei 12 Monaten, konnte aber bis zu 24 Monate betragen. In einer Studie mit 24 Teilnehmern konnten 13/24 das Ziel nicht erreichen. Wenn nach 18 Monaten Behandlung keine klinisch relevante Phenylalanin-Reduktion erfolgt, ist die Weiterbehandlung zu überdenken.

Strukturierte Vorbereitung und Durchführung.

Die Behandlung erfordert eine kontinuierlich tägliche subkutane Injektion der Erhaltungsdosis. Die Injektion kann durch den Patienten selbst erfolgen. Vor Behandlung sollte eine Schulung des Patienten und eines Betreuers durch medizinisches Fachpersonal erfolgen.

Patient und Betreuer müssen Anzeichen/Symptome akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktion (Anaphylaxie) erkennen und entsprechend handeln, d.h. Adrenalin richtig verabreichen können.

Erstverabreichungen sollte unter Aufsicht medizinischen Fachpersonals erfolgen, Patienten sollten danach ≥ 60 Minuten durch Betreuer genau beobachtet werden. ≥ 6 Monate muss bei jeder Selbstinjektion und 60 Minuten danach ein Betreuer anwesend sein, der neben dem Patienten in der Lage ist, Überempfindlichkeitsreaktionen ordnungsgemäß zu erkennen und zu handeln.

Patient muss über Adrenalin und eine Adrenalin-Injektionsvorrichtung verfügen und jederzeit bei sich tragen. Aus klinischen Studien geht hervor, dass in 3,9 % der Fälle eine akute allergische Reaktion mit Adrenalin behandelt werden muss.

Während Induktion und Titration (Zeit bis Blut-Phe-Konzentration $< 600 \mu\text{mol/l}$ bei einer stabilen Dosis ist eine Prämedikation mit einem H1-Antagonisten, H2-Antagonisten und Antipyretikum durchzuführen und ggf. auch während Erhaltung in Betracht ziehen.

Monitoring der Blut-Phe-Konzentration wird 1x im Monat empfohlen. Während der Behandlung können Hypo-phenylalaninämien (Phe $< 30 \mu\text{mol/l}$ (0,5 mg/dl) auftreten. Dann sollte ein Monitoring 2x im Monat erfolgen, die Menge Nahrungsprotein erhöht und falls erforderlich, die Pegvaliasedosis reduziert werden. Langfristige klinische Folgen chronischer Hypophenylalaninämie werden in der Nutzenbewertung durch den G-BA als unbekannt bezeichnet.

Sicherheitsprofil

Die Behandlung mit Pegvaliase ist häufig mit Nebenwirkungen verbunden. In einer Studie mit 261 Teilnehmern waren nach 24 Monaten 169 (65%) weiterhin aktiv in Behandlung, 92 (35,2 %) hatten die Behandlung während der ersten beiden Jahre beendet, 17,6% aufgrund einer unerwünschten Nebenwirkung.

Gründe für den Abbruch: unerwünschte Ereignisse (n=40), Patientenentscheidung (n=24), ärztl. Entscheidung (n=8), LTFU (n=7), Schwangerschaft (n=2), Protokollabweichung (n=3), andere (n=4), nicht berichtet (n=4). Akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) wurde bei 12 Teilnehmern (6,6%, insgesamt 17 Ereignisse) beobachtet; von diesen brachen 6 Teilnehmer (50%) die Behandlung ab.

Nebenwirkungen werden häufig bis sehr häufig berichtet.

Nebenwirkung, die sehr häufig, d.h. in ≥ 1 von 10 Fällen ($\geq 10\%$), auftraten	Induktion/Titration	Erhaltung
Lymphadenopathie	-	12 %
Überempfindlichkeitsreaktion	65 %	58%
Kopfscherzen	42%	46%
Müdigkeit	23%	-
Husten	19%	21%
Bauchschmerzen	19%	27%
Übelkeit	25%	27%
Erbrechen	19%	25%
Alopezie	-	22%
Urtikaria	25%	21%
Puritus	25%	22%
Erythem	11%	-
Arthralgie	75%	62%
Myalgie	11%	11%
Reaktion der Injektionsstelle	90%	64%
Hypophenylalaninämie	15%	61%
Komplementfaktor C3 erhöht	66%	73%
Komplementfaktor C4 erhöht	64%	39%
Hochsensitives CRP erhöht	17%	13%

Pegvaliase hat einen geringen Einfluss auf die Fähigkeit, Maschinen zu fahren und zu bedienen. Überempfindlichkeitsreaktionen, die Symptome wie Schwindel oder Ohnmacht beinhalten, können die Fähigkeit zum Fahren und Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Immunogenität

Es zeigen sich anhaltende Anti-Pegvaliase -Titerreaktion und Anti-PAL-Antikörperreaktion sowie vorübergehende Anti-PEG-Antikörperreaktion. Höchstwerte PAL-IgM- und PAL-IgG Titer 3 Monate nach Behandlungsbeginn; unter Langzeit-behandlung stabil. Höchstwerte PEG-IgM- und PEG-IgG-Titer 1 bis 3 Monate nach Behandlungsbeginn. PEG-IgM- und IgG Titer sanken bis 9. Behandlungsmonat auf Ausgangswerte, niedrige PEG-IgM-Titer bis zum letzten Messzeitpunkt nach 24 Monaten nachweisbar. Mittlere NAb-Titerreaktion-Entwicklung bis 3. Monat, stabil unter Langzeitbehandlung. Kein Arzneimittelspezifisches IgE zum Zeitpunkt akuter systemischer Überempfindlichkeitsereignisse sowie potenzieller anaphylaktischer Reaktionen. Trotz zeitlichem Zusammenhang kein Antikörper-Analyt oder Titerwert prädiktiv für Überempfindlichkeitsreaktion oder akutes systemisches Überempfindlichkeitsereignis. Trotz Antikörpertiteranstieg keine Hinweise auf immun-komplexvermittelte Organschädigung, jedoch Hinweise, dass Antikörperreaktionen das Sicherheitsprofil von Pegvaliase beeinflussten. Überempfindlichkeitsreaktionen am häufigsten in früher Behandlungsphase (< 6 Monate), Immunantwort überwiegend PEG-IgM-, PEG-IgG- und PAL-IgM-Antikörper. Häufigkeit in später Behandlungsphase abnehmend (> 6 Monate).

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

3.4 Wie und durch wen sind Patienten und Eltern über Diagnostik und Therapie zu informieren?

Die Behandlungsentscheidung des Stoffwechselteams soll den Eltern durch den betreuenden Arzt im Stoffwechselzentrum mündlich übermittelt werden. Bei eindeutigen Befund im NGS soll dies bereits im Rahmen des Aufklärungsgesprächs erfolgen. Im Rahmen einer systematischen Diagnoseeröffnung ist über Ursache, Behandlungsnotwendigkeit, Behandlungsform und das zu erwartende Behandlungsergebnis zu informieren. Die mündliche Beratung soll durch schriftliche Informationen sowie den Hinweis auf Selbsthilfegruppen ergänzt werden.

Die Behandlung eines Kindes mit HPA erfordert eingehende und weit über das Alltagsverständnis hinausgehende Kenntnisse von Nährstoffzusammensetzungen natürlicher Lebensmittel, spezieller Ernährungsprodukte sowie Phe-freier Aminosäurenmischungen, des Nährstoffbedarfs in verschiedenen Entwicklungs-/Altersbereichen sowie der Behandlungssteuerung durch regelmäßige Untersuchungen der Phe-Konzentration im Blut.

Da die Behandlung durch die Eltern erfolgt, müssen diese möglichst unter Beteiligung aller Disziplinen des Stoffwechselteams (Pädiater mit Spezialisierung auf angeborene Stoffwechselkrankheiten, Fachkräfte aus den Bereichen Ernährungstherapie, Psychologie und Verhaltensmedizin) umfangreich informiert und geschult werden.

Bei Patienten mit später Diagnosestellung im Erwachsenenalter ist ein Erwachsenenmediziner mit Spezialisierung auf angeborene Stoffwechselkrankheiten hinzuzuziehen.

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 zeitnah 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.

Empfehlung 8: Eltern/Sorgeberechtigte bzw. Patienten **sollen** möglichst unter Beteiligung aller Disziplinen des Stoffwechselteams (Pädiatrie/Erwachsenenmedizin, Ernährungstherapie, Psychologie und Verhaltensmedizin) informiert und geschult werden.
Die Patienten und ihre Eltern/Sorgeberechtigten **sollen** auf die Möglichkeit einer sozialrechtlichen Beratung hingewiesen werden.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2++, 2+, 4, Gesetzestext; logisch notwendig
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Ohne Aufklärung, Information und Schulung der Eltern/Patienten ist eine Umsetzung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen im Versorgungsablauf logisch und sachlich nicht möglich. <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

4 VERSORGUNGSABLAUF Schritt 4: Behandlung

4.1 Ernährungstherapie, Phenylalanin-Toleranz

Das Prinzip der Ernährungstherapie ist eine bilanzierte Phe-reduzierte Diät mit einem stark reduzierten Anteil von natürlichem Protein und der notwendigen Ergänzung mit einer Phe-freien Aminosäurenmischung (ASM), welche bedarfsgerecht mit Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen ergänzt ist.

Die Energiezufuhr wird durch proteinarme diätetische Lebensmittel, sowie Fette und geeignete kohlenhydrathaltige Lebensmittel gesichert.

Die **Phe-Toleranz** beschreibt die maximale tägliche Zufuhr von Phe in der Nahrung, bei der die Phe-Konzentration im Blut im therapeutischen Zielbereich bleibt.

Tabelle 1: Empfohlene durchschnittliche Phe-Zufuhr bei klassischer PKU in verschiedenen Altersstufen (van Spronsen et al 2009; Singh et al 2014)

Alter	mg Phe pro Tag
0 bis < 3 Monate	130-430
3 bis < 6 Monate	135-400
6 bis < 9 Monate	145-370
9 bis < 12 Monate	135-330
1 bis < 4 Jahre	200-320
≥ 4 Jahre bis Erwachsenenalter	200-1100*

* abhängig vom Schweregrad des PAH-Mangels

Empfehlung 9: Die Phe-Menge der bilanzierten Phe-reduzierten Ernährung soll an die Phe-Konzentrationen im Blut angepasst werden (siehe auch Empfehlung 32).	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2++; 4, biologisch notwendig
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Regelmäßige Messung der Blut-Phe-Konzentration ist der Schlüssel zur Behandlung des Phenylalaninhydroxylasemangels. Phenylalanin ist eine essenzielle Aminosäure. 10-25% der Phenylalaninzufuhr werden zur Protein-synthese verwendet, 75-90% werden zu Tyrosin hydroxyliert. Die Phe-Toleranz beschreibt die maximale tägliche Zufuhr von Phe in der Nahrung, die zur Proteinsynthese benötigt wird, d.h. bei der die Phe-Konzentration im Blut im therapeutischen Zielbereich bleibt. Die Toleranz steigt in Zeiten erhöhten Anabolismus: Säuglingsalter, Kindheit und Schwangerschaft. Übersteigt die Phenylalaninaufnahme mit der Nahrung die Toleranz steigt die Phenylalaninkonzentration im Blut. Die Diätanpassung basiert auf der Blut-Phe-Konzentration. Die Blut-Phenylalaninkonzentration ist als Surrogatmarker ein guter Prädiktor für klinisch relevante Ergebnisse und erlaubt es Risikoveränderungen frühzeitig zu erkennen (siehe Empfehlungen 17,1 bis 17.6, 18). <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

4.1.1 Behandlungsrelevante Parameter: Phe-Konzentration im Blut

4.1.1.1 Ziel der Behandlung

Das Ziel der Behandlung besteht in der sekundären Prävention von Beeinträchtigungen der neurologischen und intellektuellen Entwicklung bei gleichzeitiger Sicherstellung einer altersgerechten körperlichen Entwicklung durch eine Ernährung mit bedarfsdeckender Nährstoffzufuhr.

Die Zielbereiche dieser Leitlinie basieren auf einer evidenzbasierten Literaturanalyse und -bewertung. Hierzu wurden folgende Endpunkte definiert (siehe auch Kapitel 6):

- *Körperliche Entwicklung/Funktion*
- *Neurologische Entwicklung/Funktion*
- *Intellektuelle Entwicklung/Funktion*
- *Soziale und emotionale Entwicklung/Funktion*
- *Versorgung mit Nährstoffen*

Empfehlung 10: Als Endpunkte der Behandlungskontrolle sowie des Behandlungserfolgs **sollen** die körperliche, neurologische, intellektuelle, soziale und emotionale Entwicklung/Funktionen sowie die ausreichende Versorgung mit Nährstoffen durch aussagefähige Parameter und Untersuchungszeitpunkte erfasst werden.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	1+, 2++, 2+, 4, biologisch notwendig
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Die Bestimmung des Endpunkts der Behandlungskontrolle durch eine ausreichende Versorgung mit Nährstoffen bei gleichzeitiger Kontrolle der Blutphenylalaninkonzentration ergibt sich biologisch und logisch aus dem Pathomechanismus der phenylalaninhydroxylasedefizienten Hyperphenylalaninämie (siehe **Empfehlungen, 9, 11, 17.1 bis 17.6, 19, 22 und 25**).

Ein OECD-Bericht beschreibt die Auswahl von Variablen zur Messung der Behandlungsergebnisse von Menschen mit chronischen Erkrankungen. Patienten ist es wichtig, die Krankheitsauswirkungen auf ihr Wohlbefinden und ihre Fähigkeit, aktiv am gesellschaftlichen Leben teilzunehmen, zu kennen. Dazu gehört die körperliche Funktionsfähigkeit, die Fähigkeit alltägliche Aktivitäten auszuführen und das emotionale Wohlbefinden. Patienten möchten die Gewissheit haben, dass sich die gemessenen Variablen durch eine bessere Versorgung auszahlen.

Patienten identifizieren vier zentrale Symptomthemen: Kognitive Funktion, Emotionen und Verhalten, körperliche Funktionsfähigkeit sowie körperliche Gesundheit und vier Wirkungsbereiche: soziale Funktionsfähigkeit, körperliche Gesundheit, Emotionen, Grad der Selbstständigkeit. Zu allen genannten Bereichen liegen qualitativ hochwertige Studien vor. Diese zeigen mit zum Teil eindeutiger Altersabhängigkeit gesicherte Zusammenhänge der Behandlungskontrolle mit der Intelligenzentwicklung (siehe **Empfehlungen 17.1 bis 17.6**), zur klinischen Neurologie und zur sozialen und emotionalen Entwicklung (siehe **Empfehlung 13**). Zur Entwicklung von Größe und Gewicht siehe **Empfehlung 11**.

Nicht berücksichtigt werden sollen spezialisierte, meist apparative untersuchte neuropsychologische Bereiche, insbesondere exekutive Funktionen. Qualitativ hoch-wertige Reviews kommen zu dem Ergebnis, das diese hinsichtlich Art, Spezifität, Auswirkungen auf den Alltag, Persistenz und Ätiologie nicht eindeutig sind und dass angesichts eines deutlichen Mangels an einheitlichen Methoden aus klinischer Sicht Vorsicht bei der Interpretation der Ergebnisse geboten ist. Der Zusammenhang zwischen Leistungsfähigkeit und Phenylalanin-Konzentration im Laufe des Lebens ist empirisch inkonsistent und daher unklar.

Inkonsistente Ergebnisse könnten auf heterogenen Stichproben, unterschiedlicher Stichprobengröße, großer Testvielfalt und unterschiedliche Sensitivität zurückzuführen sein. Bei den Studienteilnehmern handelt es sich wahrscheinlich um eine selbstselektierte Stichprobe, die sich stärker mit ihrer Therapie auseinandersetzt, was die Ergebnisse positiv verzerren könnte. Die hohe Anzahl von Patienten, die nicht mehr an Verlaufsstudien teilnahmen, deutet darauf hin, dass über die kognitive Leistungsfähigkeit der meisten Patienten mit frühbehandelter Phenylketonurie wenig bekannt ist.

Die Untersuchung dieser Bereiche sollten der Forschung vorbehalten sein.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

4.1.1.1.1 Wachstum

In einer Metaanalyse (Ilgaz et al 2019) zeigten vor 1990 geborene Kinder mit PKU im Vorschulalter im Vergleich zu Normdaten eine geringere Körpergröße und ein geringeres Gewicht, nicht jedoch in späteren Studien, in denen bei einer adäquaten Nährstoffzufuhr die anthropometrische Entwicklung normal war (Huemer et al 2007), was auf einem Kohorteneffekt beruhen könnte (Thiele et al 2017). Besondere Beachtung verdient die Relation von natürlichem zu Gesamtprotein, d.h. außer der rein quantitativen Proteinzufuhr ist auch deren qualitative Zusammensetzung zu beachten, was nicht zuletzt dadurch bestätigt wird, dass Individuen mit MHP keine Beeinträchtigung des Wachstums zeigen (Ilgaz et al 2019) und Patienten nach Diätlockerung im Alter von acht Jahren ein Aufholwachstum zeigten (Dhondt et al 1995). Die Daten zu einem möglichen Übergewicht sind uneinheitlich (Burrage et al 2012; Rocha et al 2012; Robertson et al 2013; Ozel et al 2014).

Da alle Therapieformen der PKU, insbesondere die bilanzierte proteinarmer Ernährungstherapie, in die Versorgung des Körpers mit Nährstoffen und dadurch in den Stoffwechsel eingreifen, sind diese mit dem Risiko einer Unterversorgung verbunden. Insbesondere im Säuglings- und Kindesalter sollen die Verläufe von Körperlänge bzw. -größe, Kopfumfang und Gewicht überwacht werden.

Empfehlung 11: Im Säuglings- und Kindesalter **sollen** bei jedem Ambulanzbesuch Körperlänge bzw. -größe, Kopfumfang, Gewicht und BMI (Body Mass Index) gemessen bzw. berechnet werden.

Empfehlungsgrad	A	Starke Empfehlung
Evidenzgrad	1+; 2++, 2+, Rechtsvorschrift, biologisch notwendig	
Studienqualität	Hoch	
Klinische Relevanz	Hoch	
Konsensstärke	93 % Konsens	

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Die regelmäßige Bestimmung von Körpermaßen (Gewicht, Körperlänge, Kopfumfang, BMI) ist Bestandteil der Früherkennungsuntersuchungen (U-Untersuchungen) gemäß der Kinderrichtlinie und von besonderer Bedeutung für das Entwicklungsmonitoring bei einer bilanzierten semi-synthetischen Diätbehandlung der PKU.

Historisch (z.B. (Hanley et al 1970)) wurden bei Gabe sehr geringer Proteinmengen lediglich als Bestandteil eines Caseinhydrolysats (25 mg/kg Körpergewicht) schwere Mangelernährung mit Wachstumsstörungen und röntgenologischen Knochenveränderungen berichtet, die sich bei Erhöhung der Phenylalaninzufuhr jedoch nicht mehr zeigten.

Ein systematisches Review von 13 Studien zwischen 1967 und 2017 mit anschließender Metaanalyse zeigt für Patienten mit **PKU** folgende Ergebnisse.

Studien zur Länge bei Geburt bis zum Alter von 18 Jahren berichten hälftig normale und hälftig geringere Messwerte. Auch Studien zum Kopfumfang bei Geburt und berichten hälftig normale und hälftig geringere Messwerte, die jedoch bis zum Ende des zweiten Lebensjahres auf altersgerechte Werte ansteigen. Daten zum Gewicht bei Geburt bis zur Adoleszenz zeigen überwiegend keinen Unterschied zu gesunden Kontrollgruppen.

Wenn untersucht, zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen Wachstum einerseits und Blut-Phe-Konzentration, Energie- bzw. Proteinzufuhr andererseits. Eine Studie berichtet positive Korrelationen zwischen Gewicht und Körpergröße mit Phe-Zufuhr.

Bei Diättherapie mit Caseinhydrolysat ist die Wachstumsbeeinträchtigung (-0,91 SDS) größer als bei Diät mit einer Aminosäurenmischung (-0,63 SDS).

Suboptimale Ergebnisse werden eher auf die semi-synthetische, Phe-arme Diät, insbesondere veraltete Ernährungsgewohnheiten und mangelhafter Qualität anfänglich verwendeter Eiweißersatzprodukte attribuiert als auf Phe-arme Diät oder die PKU selbst. Suboptimale Wachstumsergebnisse zeigen sich bei Patienten, die vor den 1990er Jahren geboren wurden, normale Wachstumsergebnisse überwiegend nach 2010 veröffentlicht.

Eine Kohortenstudie zeigte einen Zusammenhang zwischen Pälbumin und Körpergröße, sowie zwischen fett-freier Körpermasse im Normbereich und Aufnahme von natürlichem Protein.

Länge und Geburtsgewicht bei Kindern mit MHP entsprachen in allen Studien Referenzdaten bzw. waren im Normbereich ($\geq -0,49$ SD) [26]. Für den Kopfumfang bei der Geburt liegen keine Daten vor. BMI bei PKU und MHP im Zeitraum zwischen Geburt und 18 Jahren entsprechend Referenzdaten, Übergewicht wird seltener als in der Bevölkerung berichtet.

Mittlere z-Scores Größe und Gewicht bei PKU und MHP > -1 SD, d.h. fast immer im Normbereich.

Die Differenz zwischen tatsächlicher und Individueller Zielgröße im Erwachsenenalter betrug für Frauen -3 und für Männer -5 cm.

Zwei Vergleiche der BH₄-Behandlung (Mono bzw. Kombinationstherapie) vs. Diätmonotherapie über 2 bzw. 5 Jahre Beobachtungszeit im Altersbereich 5 bis 10 Jahre zeigten in den BH₄-Gruppen zwar 2- bis 3-mal höhere Proteinaufnahme, jedoch keinen Zusammenhang zwischen höherer Proteinzufuhr und Wachstum, sondern ähnliche Entwicklungsergebnisse wie Patienten mit restriktiverer Ernährung.

Alle Studien unterstützen die im Vergleich zu allgemeinen Empfehlungen erhöhte Zufuhr von Gesamtprotein.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

4.1.1.1.2 Knochenstoffwechsel

Frühbehandelte pädiatrische und erwachsene Patienten mit PKU weisen im Vergleich zu altersabhängigen Kontrollgruppen bei DEXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) -Messungen an der Lendenwirbelsäule und am Femurkopf eine erniedrigte Knochendichte (Bone Mineral Density/BMD) auf. In 90 % der Fälle liegen die Werte jedoch noch im Normbereich, nur bei ca. 10 % der Patienten liegt der Z-Score des BMD-Messwertes unter -2,0 (de Groot et al 2012; Demirdas et al 2015).

Eine erniedrigte Knochendichte findet sich auch bei strikter Diätführung mit adäquater Zufuhr von Mikronährstoffen sowie normaler körperlicher Belastung (Mirás et al 2013).

Der genaue Pathomechanismus der reduzierten Knochendichte ist unklar, u. a. ist nicht geklärt, ob ein verminderter Knochenauf- oder verstärkter Knochenabbau vorliegt. In den meisten Arbeiten wurde keine Korrelation zwischen der Knochendichte und den Blut-Phe-Konzentrationen gefunden (Mirás et al 2013; Hansen and Ney 2014; Demirdas et al 2015). Da die Blutkonzentrationen von Calcium, Phosphat, Alkalischer Phosphatase und Parathormon im Allgemeinen im Normbereich liegen, ist am ehesten von einer Osteopenie auszugehen.

In einer Arbeit (Mirás et al 2013) wird eine positive Beziehung zwischen Knochendichte und Zufuhr von natürlichem Protein beschrieben. Für diesen Zusammenhang könnte auch sprechen, dass in einer kleinen Kohorte BH₄-behandelter PKU-Patienten und einer damit verbundenen höheren Proteinzufuhr keine erniedrigte Knochendichte gefunden wurde. Im Mausmodell weisen Tiere mit GMP-Behandlung eine höhere Knochendichte auf als mit Aminosäuren-Behandlung (Solverson et al 2012).

Die klinische Bedeutung eines gering erniedrigten BMD Z-Scores ist unklar. Unklar ist auch, wie sich die Knochendichte der Patienten mit einem Z-Score < -2,0 im Erwachsenenalter bei erhöhten Blut-Phe-Konzentrationen, aber auch bei erhöhter Zufuhr von natürlichem Protein entwickeln wird und ob daher systematische Verlaufskontrollen der Knochendichte erfolgen müssen.

Zur Prävention einer verminderten Knochendichte ist lebenslang für eine adäquate Zufuhr von Calcium, Vitamin D und natürlichem Protein zu sorgen. Risikofaktoren wie verminderte körperliche Aktivität sowie Nikotin- und Alkohol-Konsum sollen vermieden werden.

Empfehlung 12: Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit PKU kann eine osteodensitometrische Untersuchung mittels DEXA durchgeführt werden.	
Empfehlungsgrad	O Offene Empfehlung
Evidenzgrad	2+
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Mäßig
Konsensstärke	93 % Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Zuverlässige Studien zeigen übereinstimmend eine von Alter und der Phenylalaninkonzentration und der Nährstoffzufuhr unabhängige Reduktion der Knochenmineraldichte. Metaanalysen berichten übereinstimmend im Durchschnitt Frakturaten von 20% jedoch fehlen	

verlässliche Kontrolldaten. Wirbelkörperfrakturen werden nicht berichtet. Angesichts fehlender klinischer Konsequenzen ergibt sich keine generelle Indikation zur Die Altersstruktur der Patientenstichproben entspricht nicht der Zielgruppe der AWMF-Leitlinie, kann aber in Einzelfällen zur Orientierung dienen.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

4.1.1.1.3 Klinische Neurologie

Die häufigsten in der Literatur beschriebenen neurologischen Zeichen bei früh und strikt behandelten Patienten sind Tremor (Halte- und Bewegungstremor) und Hyperreflexie sowie eine beeinträchtigte Feinmotorik. Die Ausprägung der Zeichen ist diskret, meist werden sie von den Patienten selbst nicht bemerkt. Es wurde kein Zusammenhang mit den aktuellen oder länger zurückliegenden Phe-Konzentrationen im Blut gefunden. Vorhandene Zeichen zeigen keine Progredienz. Schwerere neurologische Beeinträchtigungen wie z.B. Ataxie, Optikusatrophie oder spastische Tetraparese wurden nur in Einzelfällen berichtet.

Im Rahmen der ambulanten Vorstellungen im Stoffwechselzentrum (siehe Kapitel 6, Empfehlung 35) sollen eine klinisch-neurologische Untersuchung sowie bei Kindern eine Evaluation der psychologischen und motorischen Entwicklung erfolgen. Eine psychologische Testung im Vorschul- und Jugendalter sowie vor Transition und Transfer in die Erwachsenenmedizin kann den Familien und Patienten angeboten werden.

Patienten mit PKU zeigen in manchen Studien eine erhöhte Inzidenz von emotionalen Symptomen (wie z.B. depressive Verstimmung oder Ängstlichkeit), es besteht jedoch insgesamt keine höhere Inzidenz von psychiatrischen Erkrankungen/Diagnosen im Vergleich zur Normalbevölkerung. Auch in Bezug auf sozio-demographische Aspekte wie Ausbildung, Beschäftigung, Familienstand, Kinder und Autonomie wurden in der Mehrzahl der Untersuchungen keine Unterschiede zu Kontrollkollektiven berichtet. Es ist unklar, ob die Beeinträchtigungen des Erlebens und Verhaltens Auswirkungen hoher Phe-Konzentrationen im Blut sind oder aus den chronischen Anforderungen der Phe-reduzierten Diät im Alltag resultieren (Pietz 1988; Smith and Knowles 2000; Weglage et al 2000b; Burlina et al 2019; Aitkenhead et al 2021).

Aus dem Auftreten neurologischer und psychiatrischer Zeichen und Symptome lässt sich keine generelle Empfehlung bezüglich eines Phe-Grenzwertes im Erwachsenenalter ableiten.

Empfehlung 13: Klinisch-neurologische Untersuchungen und die Evaluation der Entwicklung des Erlebens und Verhaltens im Kindes- und Jugendalter sind Bestandteil einer pädiatrischen/jugendmedizinischen Untersuchung. Darüberhinausgehende Untersuchungen **sollten nicht** durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad	B	Empfehlung
Evidenzgrad	1+, 2++, 3	
Studienqualität	Hoch	
Klinische Relevanz	Hoch	
Konsensstärke	100 % Starker Konsens	
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades		

Gut durchgeführte systematische Reviews und Kohortentudien belegen milde neurologische Symptome (vor allem Hyperreflexivität sowie Haltungs- und Bewegungstremor) und Signalanhebungen in der weißen Substanz in magnetresonanztomographischen Untersuchungen (MRT). Die Zusammenhänge mit Phe-Konzentrationen im Blut bzw. Gehirn sind studienabhängig unterschiedlich (MRT-Veränderungen können auch unter 700 µmol/l (11,6 mg/dl)) und die klinische Relevanz ist nicht belegt. Die Relevanz für Behandlungsentscheidungen ist begrenzt.

Zwar wurden in großen Studien late onset neurologische Symptome nicht beobachtet, jedoch wurden Einzelfälle unter Blut-Phe-Konzentrationen zwischen 900 und 1800 µmol/l (15-40 mg/dl) mit progressiver neurologischer Verschlechterung (Tetraspastik, Ataxie, Tremor, Desorientierung), sowohl mit als auch ohne Mangel von Vit. B₁₂, Eisen oder essentiellen Aminosäuren, beschrieben, die nach Substitution und Absenkung der Blutphenylalanin-Konzentration auf 240 bis 1029 µmol/l (4-17 mg/dl) reversibel waren.

Untersuchungen zum Erleben und Verhalten bei frühbehandelten Patienten zeigen keine therapiebedürftigen psychopathologische Störungen bzw. erhöhte Raten psychopathologischer Diagnosen.

Die klinische Relevanz emotionaler Belastungen ist nicht oder nicht eindeutig belegt. Zudem wurde berichtet, dass Patienten mit tiefen Phe-Konzentrationen mehr Auffälligkeiten des Erlebens und Verhaltens zeigen als jene mit hohen Konzentrationen.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

4.1.1.1.4 Bildgebung und Elektrophysiologie

Veränderungen in der Magnetresonanztomographie (MR)-Tomographie und Ergebnisse elektrophysiologischer Untersuchungen korrelieren nicht mit dem Nachweis klinisch-neurologischer Auffälligkeiten. Bei einer Vielzahl von Patienten sowohl mit als auch ohne Symptome finden sich in der T2-gewichteten Bildgebung typische Veränderungen im periventrikulären Marklager, dem Hirnstamm und dem Zerebellum. Die Veränderungen treten bei Phenylalanin-Konzentrationen > 12 mg/dl (> 720 µmol/l) auf und sind bei länger anhaltender Absenkung der Phe-Konzentration im Blut reversibel (Cleary et al 1995). Die klinische Bedeutung der MR-Veränderungen ist unklar. MR-Tomographie und MR-Spektroskopie-Untersuchungen sind in der Routineversorgung deshalb nicht indiziert.

Empfehlung 14: Aufgrund einer fehlenden Korrelation mit klinischen Parametern **sollen** bildgebende und elektrophysiologische Verfahren **nicht** zum Einsatz kommen.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2++, 2+, 2-, 3
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Bildgebende Verfahren zeigen übereinstimmend Zusammenhänge mit aktuellen Blut-Phenylalaninkonzentrationen jedoch keine Zusammenhänge zwischen bildgebenden Verfahren und elektrophysiologischen Variablen einerseits und kognitiven und klinisch neurolo-

gischen Variablen andererseits. Die Relevanz für Behandlungsentscheidungen wird übereinstimmend als begrenzt bzw. als nicht gegeben beurteilt.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

4.1.1.1.5 Intelligenz

Auf der Grundlage vorliegender Forschungsergebnisse (siehe Kapitel 4.1.2.1) sind bei Einhaltung der in dieser Leitlinie empfohlenen Zielbereiche für die Phe-Konzentration im Blut keine Beeinträchtigungen der Entwicklung bzw. Funktion der Intelligenz zu erwarten. Außer für Forschungszwecke kann daher auf ein therapiebegleitendes Monitoring der kognitiven Entwicklung verzichtet werden. Da die PKU und ihre Behandlung eine chronische Belastung darstellt, können zur Demonstration des Behandlungserfolges und der damit einhergehenden Beruhigung von Eltern und Patienten, aber auch zur Überprüfung möglicher Effekte länger andauernder suboptimaler Phe-Konzentrationen Intelligenztests zu den Alterszeitpunkten 4 und 12 Jahren durchgeführt werden, um eventuell notwendige Fördermaßnahmen zu initiieren. Im Alter von 18 Jahren bzw. mit dem Übergang in die Erwachsenenmedizin kann eine weitere Testung zur Vervollständigung einer Transitionsepikrise (siehe Kapitel 10.1, Empfehlung 53) erfolgen.

Empfehlung 15: Intelligenztestuntersuchungen **können** als therapiebegleitendes Monitoring bzw. zur Vervollständigung einer Transitionsepikrise erfolgen.

Empfehlungsgrad	O Offene Empfehlung
------------------------	----------------------------

Evidenzgrad	2++
--------------------	------------

Studienqualität	Hoch
------------------------	-------------

Klinische Relevanz	Hoch
---------------------------	-------------

Konsensstärke	100 % Starker Konsens
----------------------	------------------------------

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Hochwertige Studien mit systematischer Kontrolle des Einflusses der Phe-Konzentrationen in aufeinanderfolgenden Altersperioden auf IQ-Ergebnisse im Jugendalter belegen für Phe-Konzentrationen während der zweiten Lebensdekade keine Vorhersagekraft für Intelligenzleistungen.

Da die PKU und ihre Behandlung eine chronische Belastung darstellt, kann zur Demonstration des Behandlungsergebnisses, aber auch zur Überprüfung möglicher Effekte länger andauernder suboptimaler Phe-Konzentrationen mit dem Übergang in die Erwachsenenmedizin eine weitere Testung zur Vervollständigung einer Transitionsepikrise (siehe Kapitel 10.1, Empfehlung 54) erfolgen.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

4.1.1.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Generische Erhebungsinstrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität entsprechen häufig Funktionsabfragen und zeigen keine Unterschiede zu Populationsdaten (Thimm et al 2013; Burlina et al 2019). Ein PKU-QoL-Fragebogen ist als Forschungsinstrument konzipiert (Bosch et al 2015), zeigte bisher jedoch keine Ergebnisse, die nicht auch in einer Anamnese erhoben werden könnten (Forsyth 2018). Die soziale und berufliche Integration frühbehandel-

ter Patienten ist normal (Pers et al 2014; Mütze et al 2016; Aitkenhead et al 2021) allerdings beeinflusste die Einhaltung einer streng phenylalaninarmen Diät das Alltagsleben und soziale Interaktionen (Frank et al 2007; Aitkenhead et al 2021).

Empfehlung 16: Auf eine standardisierte Erhebung der Lebensqualität kann verzichtet werden.	
Empfehlungsgrad	O Offene Empfehlung
Evidenzgrad	2++, 2+, 2-, 4
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Messinstrumente zur Lebensqualität sind konzeptuell verschieden: subjektives Erleben vs. Funktionalität und Teilhabe. Die Lebensqualität bedarf ergänzend zur Anamnese keiner Untersuchung. Allgemeine Lebensqualität von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen ist normal. Gesundheitsspezifische Lebensqualität ist naturgemäß durch Behandlung und Einnahme der Aminosäurenmischung beeinträchtigt. Zusammenhang mit dem Schweregrad klassische vs. milde PKU und mit Phe-Konzentrationen uneinheitlich. Bei schlechter Lebensqualität kann Diäteinführung zur Verbesserung führen. <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

4.1.2 Definition Zielbereich

Zielbereiche sind durch **Ober- und Untergrenzen** definiert, innerhalb derer die jeweiligen Parameter liegen sollen. Ober- und Untergrenzen stellen hierbei keine anzustrebenden Zielwerte dar, sondern geben Hinweise auf notwendige Anpassungen der Behandlung, sofern diese bei drei aufeinanderfolgenden Messungen unter- bzw. überschritten werden. Bei der Interpretation einzelner Messergebnisse sind die Richtigkeit und Präzision der verwendeten Messmethode zu berücksichtigen.

Eltern und Patienten können im Rahmen einer individualisierten Therapie in Absprache mit dem Behandlungsteam innerhalb der Zielbereiche einen **individuellen Zielkorridor festlegen**. Sofern einzelne oder durchschnittliche **Zielwerte** definiert werden, sind diese aus biologischen Gründen sowie angesichts der Messgenauigkeit durch einen **Toleranzbereich** zu ergänzen.

4.1.2.1 Zielbereiche für die Phe-Konzentration im Blut

Zur Bestimmung der Zielbereiche wurden ausschließlich Studien zur Intelligenz- sowie Schul- und Berufsentwicklung sowie zur Neurologie herangezogen. Wie in Teil A, Kapitel 1 erwähnt, zeigen sich in apparativen neuropsychologischen Untersuchungen suboptimale Befunde in den Bereichen Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit, Reaktionsgeschwindigkeit und Feinmotorik. Diese Befunde sind jedoch inkonsistent. Weiterhin sind Pathogenese, Schweregrad und Alltagsrelevanz als ungeklärt zu beurteilen (Canton et al 2018; Hofman et al 2018; Canton et al 2019).

Die **Untergrenzen** der Phe-Konzentrationen in den publizierten Empfehlungen (siehe Teil A, Tabelle I) unterscheiden sich lediglich um 1 mg/dl. Die vorliegende Leitlinie schließt sich der Position der amerikanischen Leitlinie (Vockley et al 2014) an, in der Konzentrationen zwischen

1 und 2 mg/dl nicht als zu niedrig angesehen werden sollen. Für einen negativen Effekt einer sogenannten Hypophenylalaninämie konnte außer beim Einsatz von Pegvaliase (Longo et al 2019) lediglich eine Literaturstelle gefunden werden. Ein Regressionsmodell des britischen PKU-Registers (Smith et al 1990) sagt pro Monat anhaltender Phe-Konzentrationen < 2 mg/dl (< 120 $\mu\text{mol/l}$) während der ersten beiden Lebensjahre eine IQ-Reduktion von 0,8 IQ-Punkten im Alter von 4 Jahren voraus. Aus klinischer Sicht bleibt offen, ob dieser Effekt durch eine dauerhafte Hypophenylalaninämie oder durch eine zu niedrige Proteinzufuhr zu erklären ist. Die in der Empfehlung 27 beschriebene Therapieanpassung bei Phe-Konzentrationen außerhalb des altersbezogenen Zielbereichs sollte Hypophenylalaninämien durch zu niedrige Proteinzufuhr vermeiden.

Der für die Längsschnittdaten der deutschen PKU-Verbundstudie durchgeführte Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe (Burgard et al 1996) ergab in einer nachträglichen Analyse unter Berücksichtigung der sozialen Schicht für eine Konzentration unter 5 mg/dl (300 $\mu\text{mol/l}$) für die ersten neun Lebensjahre ein IQ-Profil auf Kontrollgruppenniveau. Eine Obergrenze von 6 mg/dl (360 $\mu\text{mol/l}$) während der ersten 10 Lebensjahre lässt sich aus weiteren Studien ableiten (Smith et al 1990; Smith et al 1991; Diamond et al 1997; Waisbren et al 2007; Fonnesbeck et al 2013). Ob als Alterszeitpunkt für eine Erhöhung der Obergrenze 10 oder 12 Jahre herangezogen werden soll, konnte empirisch nicht entschieden werden. Zum Zweck der Vereinheitlichung internationaler Empfehlungen wurde der Alterszeitpunkt 12 Jahre gewählt. Aus Längsschnittdaten des britischen PKU-Registers, die weder für den IQ im Alter von 14 Jahren einen Einfluss der Phe-Konzentration zwischen dem 10ten und 14ten Lebensjahr (Smith et al 1991), noch einen Effekt der Phe-Konzentration zwischen dem 14ten und 18ten Lebensjahr auf den IQ im Alter von 18 Jahren (Beasley et al 1994) zeigten, kann eine Obergrenze von 10 mg/dl (600 $\mu\text{mol/l}$) für den Altersbereich 13 bis 15 Jahre abgeleitet werden. Eine Längsschnittstudie vom 10. bis zum 20. Lebensjahr (Manti et al 2017) zeigte keinen Effekt auf den Endpunkt IQ im Alter von 20 Jahren bei einem Anstieg der Phe-Konzentrationen auf ≥ 10 mg/dl (600 $\mu\text{mol/l}$). Systematische Reviews (Burlina et al 2019; Leuzzi et al 2019) sowie weitere Längsschnitt- (Weglage et al 2013; Feldmann et al 2019) und Kohortenstudien (Aitkenhead et al 2021) sprechen dafür, die Obergrenze des Zielbereichs für den Altersbereich 16 bis 17 Jahre auf 15 mg/dl (900 $\mu\text{mol/l}$) und für das Erwachsenenalter (ab 18 Jahre) auf 20 mg/dl (1200 $\mu\text{mol/l}$) festzulegen. Für Phe-Konzentrationen über 20 mg/dl (1200 $\mu\text{mol/l}$) liegen keine systematischen Daten vor. Die klinische Erfahrung spricht jedoch für eine große intra- und interindividuelle Variabilität der Toleranz für erhöhte Phe-Konzentrationen. Das Behandlungsteam kann in Kooperation mit Patienten bzw. Eltern/Erziehungsberechtigten innerhalb der Grenzen der altersentsprechenden Zielbereiche **individuelle Zielkorridore** festlegen.

Die vorliegenden Studien zeigen, dass die bei erwachsenen Patienten mit PKU nachweisbaren kognitiven, neurologischen, psychiatrischen und die Lebensqualität beeinträchtigenden Zeichen und Symptome nur in geringem Maße und interindividuell sehr unterschiedlich mit der aktuellen Phe-Konzentration aber wesentlich durch die Einstellung im Kindesalter bestimmt werden (Manti et al 2017; Burlina et al 2019; Aitkenhead et al 2021). In einer umfassenden Untersuchung neurokognitiver und psychologischer Funktionen zeigten 40 Erwachsene mit

PKU in der zweiten und dritten Lebensdekade im Vergleich zu 32 stoffwechselgesunden Kontrollpersonen nur moderate Unterschiede. In neun von zehn untersuchten Variablen zeigten sich lediglich kleine bis moderate standardisierten Effektgrößen zwischen 0,1 und 0,7 SD, lediglich eine Effektgröße betrug 0,8 SD. Trotz statistisch signifikanter Gruppenunterschiede lagen die damit assoziierten Mittelwerte der frühbehandelten PKU-Patienten im Bereich der Normdaten (Clocksin et al 2023). Die Rate klinisch relevanter Befunde war im Vergleich zur Kontrollgruppe um 12% erhöht, was einer Number Needed to Treat=8 und somit einer Anzahl von 7 nicht notwendigen Behandlungen entspricht. Da im Erwachsenenalter ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Phe-Konzentrationen und psychologischen, neurologischen und möglichen altersbedingten internistischen Komorbiditäten nicht belegt oder nicht untersucht ist (Vardy et al 2020; Merkel et al 2023), ist es nicht möglich einen allgemeinen evidenzbasierten Zielbereich anzugeben. Da nicht alle Menschen mit PKU das gleiche Risiko für eine Beeinträchtigung haben (Merkel et al 2023), ist dies auch nicht sinnvoll, weshalb empfohlen wird „individuell maßgeschneiderte“ Behandlungskonzepte zu entwickeln (Enns et al 2010; Leuzzi et al 2020) und die individuelle Disposition für eine in Frage stehende klinische Variable (z.B. Konzentrationsprobleme, Unruhe, Niedergeschlagenheit, Tremor) durch unterschiedliche Phe-Konzentrationen auszutesten (De Giorgi et al 2023).

Schließlich muss berücksichtigt werden, dass die derzeit vorliegenden Daten sich auf eine frühbehandelte Patientengruppe beziehen, die maximal 50 Jahre alt ist. Da kein Grund zur Annahme besteht, dass sich die klinische Situation jenseits des Alters von 50 Jahren abrupt ändert, wird empfohlen, die vorliegenden Empfehlungen auch für die Behandlung älterer Patienten orientierend anzuwenden. Für eine Stichprobe von 51 unbehandelten Patienten zwischen 28 und 71 Jahren konnte gezeigt werden, dass diese über einen Zeitraum von 20 Jahren in der Regel im Erwachsenenalter keine weiteren Verluste von Fähigkeiten (klinische Neurologie, Selbständigkeit, Unabhängigkeit, Sprache, Lesen, Schreiben, Rechnen, Ausbildungsniveau, Arbeitsplatz) erfahren haben (Pitt and Danks 1991). Vergleichbare Untersuchungen von frühbehandelten Patienten fehlen jedoch bislang. Es besteht daher ein erheblicher Forschungsbedarf, welche Phe-Konzentration bei frühbehandelten Menschen mit PKU im höheren Erwachsenenalter ohne Auswirkungen auf kognitive, neurologische und Funktionen bleiben.

Statement 2: Ober- und Untergrenzen stellen keine anzustrebenden Zielwerte dar, sondern definieren Zielbereiche. Unter- oder Überschreitungen dieser Grenzen sind Hinweise auf notwendige Anpassungen der Behandlung.

Empfehlung 17.1: Als Untergrenze des Zielbereichs für die Phe-Konzentration im Blut soll für alle Altersgruppen 1 mg/dl (60 µmol/l) gelten.	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2++, 3, 4
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	1. 100 % Starker Konsens – 2. 100 % Starker Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Da Phe eine essenzielle Aminosäure ist, stellt sich im Rahmen einer Phe-reduzierten Diät die Frage der Unterversorgung, gemessen als zu niedrige Phe-Konzentration im Blut (Hypophenylalaninämie). Der Normwert für stoffwechselgesunde Kinder, Jugendliche und Erwachsene liegt im Mittel bei 1 mg/dl (60 µmol/l). Die US-amerikanische Empfehlung (Vockley et al 2014) betrachtet eine Untergrenze von 1mg/dl (60 µmol/l) nicht als zu niedrig und die Behandlung mit Pegvaliase strebt explizit Konzentrationen im Bereich 0,5 bis 2 mg/dl (30-120 µmol/l) an (Longo et al. 2019). Es existiert nur eine Studie (Smith et al. 1990), die die Untergrenze der Phe-Konzentration empirisch untersucht. Regressionsanalytisch zeigte sich eine IQ-Reduktion von 4 Punkten im Alter von 4 Jahren pro 5 Monate Phe-Konzentration <2 mg/dl (120 µmol/l) ohne quantitative Angabe der Konzentration. Klinische Zeichen einer Hypophenylalaninämie wurden nicht beobachtet. Bei regelmäßiger Messung der Phe-Konzentration (Empfehlung 32, Tabelle 7) und Anpassung der Phe-Zufuhr (Empfehlung 23, Tabelle 5) sind Hypophenylalaninämien zu vermeiden.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

Empfehlung 17.2: Als **Obergrenze** des Zielbereichs für die Phe-Konzentration im Blut **soll** für bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres 6 mg/dl (360 µmol/l) gelten.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	1+, 1-, 2++, 2+
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	1. 100 % Starker Konsens – 2. 100 % Starker Konsens
Doppelabstimmung	

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Homogen beste IQ-Ergebnisse für Phe-Konzentrationen im Blut < 6 mg/dl (360 µmol/l). Der Zusammenhang von Phe-Konzentration mit IQ nimmt während der ersten 10-12 Lebensjahre ab: IQ-Reduktion pro Erhöhung um 5 mg/dl (300µmol/l) 4 Jahre=-10 IQ-Punkte, 8 Jahre= .4 IQ-Punkte, 10 Jahre=-2 IQ-Punkte.

Keine klinisch neurologischen Zeichen bei Konzentrationen < 6 mg/dl (360 µmol/l).

Die Festlegung der Altersgrenze bei vollendetem 12ten Lebensjahr erfolgte aus Gründen der Harmonisierung mit anderen Leitlinien/Empfehlungen zur PKU.

Die Empfehlung befindet sich in Übereinstimmung mit den Empfehlungen für Frankreich, USA, Australasien und der europäischen Expertengruppe.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

Empfehlung 17.3: Als **Obergrenze** des Zielbereichs für die Phe-Konzentration im Blut **soll** vom 13. bis zur Vollendung des 15. Lebensjahres 10 mg/dl (600 µmol/l) gelten.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	1+, 2++, 2+, 2-
Studienqualität	Hoch, mäßig
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke Doppelabstimmung	1. 100 % Starker Konsens – 2. 100 % Starker Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Systematische Kontrolle des Einflusses der Phe-Konzentrationen in aufeinanderfolgenden Altersperioden auf IQ-Ergebnisse im Jugendalter belegt eindeutig die Bedeutung der Phe-Konzentration während der ersten 6 bis 12 Lebensjahre (kritische Periode). Phe-Konzentrationen während der zweiten Lebensdekade haben nur geringe Vorhersagekraft für Intelligenzleistungen und klinisch neurologische Zeichen und Symptome im Jugendalter. Phe-Konzentrationen verschiedener Altersperioden sind hoch korreliert (Kolinearität), was auch nahezu identische Korrelationen IQ x Phe_{kritische Periode (1-12)}, IQ x Phe_{Lebensspanne} und IQ x Phe_{aktuell} belegen. Die IQ-Mittelwerte der Patientenstichproben sind zwar signifikant von denen der Kontrollgruppen/Normdaten verschieden, liegen jedoch mit einer großen Überlappung innerhalb des Normbereichs. Für die Ermittlung eines Schwellenwertes sind Unterschiede zwischen unterschiedlichen Phe-Konzentrationen bedeutsam, Unterschiede zwischen PKU-Patienten und gesunden Vergleichsgruppen jedoch wenig hilfreich.

Untersuchungen des Erlebens und Verhaltens zeigen einheitlich eine Erhöhung der Prävalenz internalisierenden Verhaltens um das 1,5 bis 1,9-fache sowie häufiger Konzentrationsprobleme jedoch erniedrigte Raten externalisierendes Verhaltens. Eine dreifachblinde (Eltern, Patient, Untersucher) randomisierte Überkreuzstudie experimenteller Variation der Phe-Konzentrationen 13,2-→ 22,5 mg/dl vs. 16,8 -→ 8,6 mg/dl (836-→ 1354; 1007 -→ 515 µmol/l) über jeweils drei Monate zeigte keine Effekte auf Intelligenztestergebnisse, Alltagsgedächtnis und die elterliche Beurteilung des Verhaltens.

Obwohl die in den Studien berichteten Phe-Konzentrationen deutlich über 10 mg/dl (600 µmol/l) liegen, **soll** die Obergrenze von 10 mg/dl (600 µmol/l) vom 13. Bis zum 15. Lebensjahr nicht überschritten werden, um angesichts der großen klinischen Variationsbreite die Therapie schrittweise zu lockern.

Die Empfehlung befindet sich in Übereinstimmung mit den Empfehlungen für Frankreich, Australasien und der europäischen Expertengruppe.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

Empfehlung 17.4: Als **Obergrenze** des Zielbereichs für die Phe-Konzentration im Blut **soll** im Alter von 16 und 17 Jahren 15 mg/dl (900 µmol/l) gelten.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	1+, 1-, 2++, 2+
Studienqualität	Hoch, mäßig
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	1. 100 % Starker Konsens – 2. 100 % Starker Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Hochwertige Studien mit systematischer Kontrolle des Einflusses der Phe-Konzentrationen in aufeinanderfolgenden Altersperioden auf IQ-Ergebnisse im Jugendalter belegen eindeutig die Bedeutung der Phe-Konzentration während der ersten 6 bis 12 Lebensjahre (kritische Periode). Phe-Konzentrationen während der zweiten Lebensdekade haben keine Vorhersagekraft für Intelligenzleistungen, Schulausbildung und klinisch neurologische Zeichen und Symptome. Die IQ-Mittelwerte der Patientenstichproben sind zwar signifikant von denen der Kontrollgruppen/Normdaten verschieden, liegen jedoch ausnahmslos innerhalb des Normbereichs. Untersuchungen des Erlebens und Verhaltens zeigen einheitlich eine Erhöhung der Prävalenz internalisierender Verhaltensweisen um das 1,5 bis 1,9-fache sowie häufiger Konzentrationsprobleme jedoch erniedrigte Raten externalisierender Verhaltensweisen. Eine dreifachblinde (Eltern, Patient, Untersucher) randomisierte Überkreuzstudie experimenteller Variation der Phe-Konzentrationen 13,2- > 22,5 mg/dl (836- > 1354 µmol/l) vs. 16,8 -> 8,6 mg/dl (1007 -> 515 µmol/l) über jeweils drei Monate zeigte keine Effekte auf Intelligenztestergebnisse, Alltagsgedächtnis und die elterliche Beurteilung des Verhaltens.

Obwohl die in den Studien berichteten Phe-Konzentrationen deutlich über 10 mg/dl (600 µmol/l) liegen **soll** die Obergrenze von 15 mg/dl (900 µmol/l) im Alter von 16 und 17 Jahren nicht überschritten werden, um angesichts der großen klinischen Variationsbreite die Therapie schrittweise zu lockern.

Die Empfehlung befindet sich bis auf eine Differenz von zwei Lebensjahren in Übereinstimmung mit der Empfehlung für Frankreich.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

Empfehlung 17.5: Als **Obergrenze** des Zielbereichs für die Phe-Konzentration im Blut **sollte** im Alter von 18 bis 49 Jahren 20 mg/dl (1200 µmol/l) gelten.

Empfehlungsgrad	B Empfehlung
Evidenzgrad	1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4
Studienqualität	Hoch, mäßig
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	1. 100 % Starker Konsens – 2. 100 % Starker Konsens
Doppelabstimmung	

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Für die Beurteilung der Phe-Zielbereiche sind Vergleiche von Patientengruppen unterschiedlicher Phe-Konzentrationen bedeutsamer als Vergleich von Patienten mit gesunden Kontrollgruppen. Bei früh und kontinuierlich behandelten Erwachsenen sind die Korrelationen IQ mit Phe-Konzentrationen bis 20 mg/dl (1200 µmol/l) in verschiedenen Lebensspannen im Normbereich stabil. Partialkorrelationen belegen einheitlich die Bedeutung der „kritischen Phase“ 0-12 Jahre. Zusammenhänge mit Endpunkten im Bereich 6- 30 mg/dl (360-1800 µmol/l) verweisen auf hohe interindividuelle Variabilität.

Hochwertige systematische Reviews von Daten im Erwachsenenalter zeigen folgende Ergebnisse:

- IQ-Daten im Erwachsenenalter liegen im Normbereich und sind über die Zeit stabil.
- Verteilungen der Schulabschlüsse und Berufstätigkeit, Familienstand, Reproduktion, Einkommen entsprechen denen in Vergleichsgruppen und Populationsdaten.

- Die Ergebnisse hinsichtlich erhöhter Inzidenzen einzelner Symptome des Erlebens und Verhaltens (Psychiatrie) sind inkonsistent. Die Kausalität (Phe-Konzentration vs. Bedingungen chronischer Krankheit) ist unklar. Es gibt keinen Hinweis auf eine erhöhte Frequenz psychiatrischer Diagnosen.
- Bis auf Einzelfälle (0,4%) spät einsetzender schwerer, jedoch reversibler klinischer Symptomatik gibt es bei frühbehandelten erwachsenen Patienten kaum Hinweise auf eine klinisch relevante neurologische Morbidität. Es erscheint unwahrscheinlich, dass sich die beschriebenen geringfügigen neurologischen Anzeichen und Symptome negativ auf den Alltag der Patienten auswirken.
- Bildgebung: Die Relevanz für Behandlungsentscheidungen begrenzt, da keine Korrelation mit klinischer Neurologie belegt ist.
- In vielen neuropsychologischen Studien zeigen sich Auffälligkeiten mit signifikanter inter-individueller Variabilität und unklarer klinischer Bedeutung.
- Ergebnisse zur Lebensqualität liegen im Normalbereich, die Anforderungen der Diätbehandlung beeinflussen jedoch das Alltagsleben und soziale Interaktionen. Bei Patienten „ohne Diät“ und „niedriger Lebensqualität“ kann eine Rückkehr zur Diät eine Verbesserung der Lebensqualität zur Folge haben.

Obwohl in einzelnen Studien Teilstichproben ohne Diät und Phe Konzentrationen >20 mg/dl (1200 µmol/l) im Erwachsenenalter mit normalen Ergebnissen berichten werden, **soll/sollte** die Obergrenze von 20 mg/dl (1200 µmol/l) ab dem Alter von 18 Jahren nicht überschritten werden.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

Empfehlung 17.6: Als **Obergrenze** des Zielbereichs für die Phe-Konzentration im Blut **sollte** im Alter ab 50 Jahren 20 mg/dl (1200 µmol/l) gelten.

Empfehlungsgrad	B	Empfehlung
Evidenzgrad	4	
Studienqualität		Die Studienqualität ist für die Beurteilung der Endpunkte für frühbehandelte erwachsene Patienten aufgrund der Besonderheiten der Stichprobe und der daraus resultierenden Indirektheit als niedrig anzusetzen.
Klinische Relevanz	Hoch	
Konsensstärke Doppelabstimmung	1. 100 % Starker Konsens – 2. 100 % Starker Konsens	

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Zu frühbehandelten Erwachsenen mit PKU ab dem fünfzigsten Lebensjahr liegen keine Daten vor. Für eine Stichprobe von 51 unbehandelten Patienten zwischen 28 und 71 Jahren (Pitt and Danks 1991) konnte zwar gezeigt werden, dass diese über einen Zeitraum von 20 Jahren in der Regel im Erwachsenenalter keine weiteren Verluste von Fähigkeiten (klinische Neurologie, Selbständigkeit, Unabhängigkeit, Sprache, Lesen, Schreiben, Rechnen, Ausbildungs-niveau, Arbeitsplatz) erfahren haben, aber die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf frühbehandelte Patienten ist äußerst begrenzt. Es besteht daher ein erheblicher und dringender Forschungsbedarf, welche Phe-Konzentrationen bei frühbehandelten Menschen mit PKU im höheren Erwachsenenalter ohne Auswirkungen auf kognitive, neurologische oder psychologische Funktionen bleiben.

Da kein Grund zur Annahme besteht, dass sich die klinische Situation und der daraus resultierende Behandlungsbedarf ab dem Alter von 50 Jahren abrupt ändert, kann, basierend auf Expertenmeinung, die Empfehlung für das Erwachsenenalter bis zum Alter von 49 Jahren auch für die Behandlung älterer Patienten orientierend angewendet werden.

Als **Obergrenze** des Zielbereichs für die Phe-Konzentration im Blut ab dem Alter von 50 Jahren **kann** daher 20 mg/dl (1200 µmol/l) gelten.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

Tabelle 2: Altersbezogene Zielbereiche für Phenylalaninkonzentrationen im Blut

	Alter in Jahren																			
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	≥18	>50
Phe mg/dl (µmol/l)	1-6 (60- 360)	1-6 (60- 360)	1-6 (60- 360)	1-6 (60- 360)	1-6 (60- 360)	1-6 (60- 360)	1-6 (60- 360)	1-6 (60- 360)	1-6 (60- 360)	1-6 (60- 360)	1-6 (60- 360)	1-6 (60- 360)	1-6 (60- 360)	1-10 (60- 600)	1-10 (60- 600)	1-10 (60- 600)	1-15 (60- 900)	1-15 (60- 900)	1-20 (60- 1200)	1-20 (60- 1200)

Empfehlung 18: Abhängig von der klinischen Situation **sollen** in den Grenzen der altersentsprechenden Zielbereiche individuelle Zielkorridore (d.h. Untergrenzen können höher und/oder Obergrenzen können niedriger angesetzt werden) festgelegt werden.

Empfehlungsgrad A **Starke Empfehlung**

Evidenzgrad 2++

Studienqualität Die Studienqualität ist überwiegend mäßig bis hoch

Klinische Relevanz Hoch

Konsensstärke 1. 94 % Starker Konsens – 2. 91 % Starker Konsens

Doppelabstimmung

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Angesichts der gut belegten klinischen Variabilität **sollen** die Zielbereiche in den Grenzen der altersspezifischen Empfehlungen individuell angepasst werden.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

4.1.2.2 Tyrosin-Konzentration im Blut

Für die Tyrosin-Konzentrationen im Blut sind für Patienten mit PKU keine Zielbereiche definiert. Tyrosin-Blutkonzentrationen sind starken Tagesschwankungen unterworfen. Patienten mit PKU weisen nüchtern signifikant niedrigere Tyrosin-Konzentrationen auf als postprandial bzw. nach Einnahme Tyrosin-angereicherter ASM (Brouwer et al 1977; van Spronsen et al 1996; Kalsner et al 2001; van Spronsen et al 2001). Transiente Erhöhungen der Tyrosin-Blutkonzentrationen haben bei PKU-Patienten keine klinische Bedeutung (van Spronsen et al 2001). Es ist jedoch bekannt, dass bei gelockerter/unzureichender Diät und einer unzureichenden Zufuhr von ASM erniedrigte Tyrosin-Konzentrationen im Blut vorkommen können. Tyrosin-Blutkonzentrationen, die unterhalb altersentsprechender Normwerte liegen, können daher auf eine mangelnde Zufuhr von ASM hinweisen.

4.1.2.3 Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit PKU den gleichen Nährstoffbedarf haben wie Menschen ohne diese Stoffwechselstörung. Daher orientiert sich die wünschenswerte Nährstoffzufuhr an den Empfehlungen der DGE (D-A-CH) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3. Empfohlene Proteinzufuhr in verschiedenen Altersstufen

Alter	Protein g/kg KG (130 % der D-A-CH--Empfehlungen 2018)
0 - 3 Monate	1,8 - 2,5
4 - 12 Monate	1,7
1 - 4 Jahre	1,3
5 - 17 Jahre	1,2
Erwachsene ≤ 65 Jahre	1,1
Erwachsene > 65 Jahre	1,3

Tabelle 4. Empfohlene Nährstoffzufuhr

Nährstoffzufuhr	Empfehlung	Hinweise
Energie	lt. D-A-CH-Referenzwerten	Erfordert in der Regel proteinarme Speziallebensmittel
Protein (Gesamtprotein)	130 % der D-A-CH-Referenzwerte	Summe aus natürlichem Protein und Proteinäquivalent aus der ASM
Phenylalanin	s. Kap. 4.1 und 5.3	angepasst an die Phe-Konzentration im Blut
Fett	lt. D-A-CH-Referenzwerten	
Essenzielle Fettsäuren	lt. D-A-CH-Referenzwerten	Aufgrund der Lebensmittelauswahl kann die Zufuhr natürlicher Omega-3-Fettsäuren gering sein. Einige ASM und alle phenylalaninfreien Säuglingsnahrungen sind mit Omega-3-Fettsäuren angereichert.
Mikronährstoffe	lt. D-A-CH-Referenzwerten	Altersangepasste Ergänzungen in ASM
Ballaststoffe	lt. D-A-CH-Referenzwerten	Zufuhr natürlicher ballaststoffhaltiger Lebensmittel kann aufgrund Lebensmittelauswahl gering sein. Proteinarme Spezialprodukte mit Ballaststoffzusatz stehen zur Verfügung oder geeignete proteinarme Ballaststoffe können ergänzt werden.

Die Gesamt-Proteinzufuhr (siehe Tabelle 4) bei der Ernährungstherapie für PKU setzt sich zusammen aus dem natürlichen Nahrungsprotein und der phenylalaninfreien Aminosäurenmischung (ASM). Je nach Ausmaß der Phenylalanin-Restriktion werden über 80 % der Proteinzufuhr durch den Einsatz von ASM abgedeckt. Die D-A-CH-Referenzwerte für die Proteinzufuhr basieren auf der Zufuhr von natürlichem Nahrungsprotein. Da die ASM kein na-

türliches Protein ist, sondern sich aus freien L-Aminosäuren zusammensetzt, wird eine erhöhte Zufuhr von etwa 130 % der aktuellen D-A-CH-Empfehlung empfohlen.

Die Empfehlung für eine höhere Gesamt-Proteinzufuhr begründet sich darin, dass es sich bei den ASM um ein synthetisches Protein mit möglicherweise veränderter Resorptionsrate und Verwertung der freien Aminosäuren handelt und durch eine höhere Menge der ASM die Phenylalanin-Toleranz verbessert werden kann. Zusätzlich weist das natürliche Protein in der täglichen Ernährung bei PKU eine geringere biologische Wertigkeit auf, da es fast ausschließlich pflanzlicher Natur ist.

Empfehlung 19: Die Nährstoffzufuhr **soll** sich, mit Ausnahme von Phenylalanin und Gesamtprotein, an den D-A-CH-Referenzwerten orientieren. Die Gesamtproteinzufuhr **soll** 130 % der Referenzwerte betragen, da die Bioverfügbarkeit der Aminosäuren reduziert und die Wertigkeit des zugeführten natürlichen Proteins gering ist.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	1+, 2++; (bio-)logisch notwendig
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Die Kinetik freier Aminosäuren im Vergleich zu intaktem Protein weist zwei für die Diät-durchführung relevante Merkmale auf: erstens erfolgen die Resorption und die Elimination freier Aminosäuren schneller und zweitens ist die Oxidationsrate freier Aminosäuren höher, d.h. letztere werden weniger zur Proteinsynthese genutzt. Hinzu kommt, dass entsprechend der Stickstoffbilanz die Wertigkeit des Proteins der im Rahmen der Diät erlaubten natürlichen und synthetischen eiweißarmen Lebensmittel gering ist. Für Wachstum und Entwicklung ist die Gesamtmenge (natürliches Protein + Aminosäurenmischung relevant). <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

4.1.3 Behandlungsprodukte, supplementierte Aminosäurenmischungen

Aminosäurenmischungen (ASM) für unterschiedliche Altersbereiche und in unterschiedlichen Formaten stehen zur Verfügung, die rechtlich gesehen als „Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diäten) einzuordnen sind (Europäische Union 2013).

Folgende Darreichungsformen stehen zur Verfügung: Phe-freie Säuglingsnahrungen sowie Aminosäurenmischungen als Pulver, trink- oder verzehrfertige Zubereitung, als Tabletten mit zum Teil Zusatz von Aromen, Fruchtpulvern, Glykomakropeptiden, Kohlenhydraten, Omega-3-Fettsäuren und /oder Fett. In Deutschland gibt es aktuell über 100 verschiedene Phe-freie ASMen. ASMen die Proteinsubstitute auf Basis von Glykomakropeptiden aus Molkenprotein enthalten weisen einen geringen Phe-Gehalt von ca. 10-20 mg Phe/10 g Proteinäquivalent auf. Sie sind mit einzelnen Aminosäuren sowie Mikronährstoffen angereichert.

4.1.3.1 Einnahme und Dosierung der Aminosäurenmischung

Die Einnahme der ASM sollte zu den Mahlzeiten erfolgen und auf täglich mindestens drei Portionen verteilt werden, um eine günstige Resorption und Oxidationsverluste der darin enthaltenen L-Aminosäuren zu vermeiden.

Förderlich für eine gute abdominelle Verträglichkeit und gute Akzeptanz der Produkte ist eine reichliche Flüssigkeitszufuhr mit oder direkt nach der Einnahme. Von einer Nüchtern-Einnahme ist abzuraten. Energieangereicherte ASM können auch als eigenständige Mahlzeit eingesetzt werden.

Bei einer gelockerten Diät (z.B. bei Kombinationstherapie mit BH₄) kann je nach erforderlicher ASM-Menge auf eine 1-2-malige Einnahme der ASM am Tag reduziert werden.

Die Dosierung der ASM richtet sich nach der jeweiligen Phenylalanintoleranz. Sie ergibt sich aus der individuell empfohlenen Gesamt-Proteinzufuhr abzüglich der Menge an natürlichem Protein.

Die Berechnung erfolgt nach dem aktuellen Körpergewicht. Bei Unter- oder Übergewicht wird das längenbezogene Normalgewicht zugrunde gelegt.

Empfehlung 20: Bei phenylalaninreduzierter Ernährungstherapie soll zur bedarfsdeckenden Nährstoffzufuhr eine altersentsprechende Aminosäurenmischung eingesetzt und auf mindestens drei Portionen über den Tag verteilt werden.	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	1+, 2+, (bio-)logisch notwendig
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Die Aminosäurenmischung dient der bedarfsgerechten Versorgung des Körpers mit Nährstoffen, insbesondere der Proteinsynthese, aber auch der Prävention kataboler Stoffwechselwegen, die zu einem unerwünschten Anstieg der Blutphenylalaninkonzentration führen. Reduktion der Verteilung des täglichen Bedarfs auf weniger als 3 und damit erhöhten Portionen führt zudem zur Katabolisierung statt zur Proteinsynthese. Auch für stoffwechselgesunde Menschen wird empfohlen die tägliche Nährstoffzufuhr auf mehrere Mahlzeiten zu verteilen. <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

4.1.3.2 Tyrosin-Supplementierung

Durch die Defizienz der Phenylalaninhydroxylase wird Tyrosin bei PKU-Patienten zu einer semi-essenziellen Aminosäure. Tyrosin ist für die Synthese der Neurotransmitter Dopamin, Epinephrin und Norepinephrin sowie für die Synthese von Thyroxin und Melanin erforderlich (Burgard et al 2016). Alle auf dem Markt erhältlichen ASM sind in ausreichender Menge mit Tyrosin angereichert.

Unter zusätzlicher Substitution mit L-Tyrosin zeigten sich bei Patienten mit PKU signifikant höhere Blut-Tyrosinkonzentrationen, Verbesserungen neuropsychologischer Parameter zeigten sich jedoch nicht (Mazzocco et al 1992; Pietz et al 1995; Smith et al 1998; Kalsner et al 2001; van Spronsen et al 2001). Für den klinischen Nutzen einer Tyrosin-Supplementation bei Patienten mit PKU gibt es somit keinen Nachweis (Webster and Wildgoose 2013). Eine Tyrosin-Supplementierung **soll** daher bei Patienten mit PKU nicht erfolgen.

Empfehlung 21: Alle auf dem Markt erhältlichen ASM-Produkte sind mit Tyrosin angereichert. Eine Supplementierung mit L-Tyrosin soll bei Patienten mit PKU nicht erfolgen.	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	1+
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	91 % Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Zwei Cochrane-Reviews haben wiederholt 3 Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien zur Tyrosin-Supplementierung untersucht. Außer einem signifikanten Anstieg der Plasma-Tyrosinkonzentration zeigte sich in keiner Studie ein signifikanter Effekt der untersuchten klinischen Variablen zur Neuropsychologie und Elektrophysiologie. Beide Cochrane-Reviews kommen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass die einzelnen Studien zwar von guter Qualität sind, die Gesamtzahl der Studienteilnehmer (n=56) und die Beobachtungszeiten der Interventions- und Placebophasen jedoch zu gering sind, um ein abschließendes Urteil zu fällen und empfehlen eine Tyrosin-Supplementierung erst dann in die breite klinische Praxis einzuführen, wenn Intervention in einer großen multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie evaluiert wurde. Auch vor dem Hintergrund der Tatsache, dass alle auf dem Markt erhältlichen Aminosäureprodukte mit Tyrosin angereichert sind, soll eine zusätzliche Supplementierung mit Tyrosin nicht erfolgen. <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

4.1.3.3 Mikronährstoffe

Die Empfehlungen für die Zufuhr von Mikronährstoffen, essentiellen Fettsäuren, Energie und Ballaststoffen entsprechen den D-A-CH Empfehlungen für Stoffwechselgesunde (siehe Kapitel 4.1.2.3, 4.1.3.3, 4.1.3.4 und 4.1.3.5).

Bei Verdacht auf eine unzureichende Zufuhr eines oder mehrerer Mikronährstoffe aufgrund der klinischen oder ernährungstherapeutischen Anamnese sollte ggf. eine Laborkontrolle (Messung des entsprechenden Mikronährstoffs im Blut), eine detaillierte Ernährungsanamnese (z.B. anhand eines Ernährungsprotokolls) und eine entsprechend indizierte Ernährungsmodifikation oder Supplementation des jeweiligen Nährstoffs mit anschließender Evaluation erfolgen.

4.1.3.4 Essenzielle Fettsäuren

Der Fettbedarf bei der PKU-Diät wird hauptsächlich über Butter, Margarine und Pflanzenöle gedeckt. Aufgrund der eingeschränkten Lebensmittelauswahl fehlen sogenannte 'versteckte Fette' aus Milch und Milchprodukten, Käse, Fleisch und Wurstwaren, Fisch und Fischwaren sowie aus Nüssen, Samen und Vollkorngetreideprodukten. Dadurch kann es zu einem Ungleichgewicht in der Fettsäurezufuhr mit einer erhöhten Aufnahme von Omega-6 Fettsäuren und einer zu geringen Aufnahme an Omega-3 Fettsäuren kommen.

Auf eine günstige Auswahl der Fette sollte in der Beratung hingewiesen werden. Lieferanten für Omega-3-Fettsäuren sind z.B. Lein-, Walnuss-, und Rapsöl. Die darin enthaltene Alpha-Linolensäure kann in Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure (beides Omega-3-Fettsäuren) verstoffwechselt werden.

Die DACH-Referenzwerte geben eine empfohlene Zufuhr von n-3-Fettsäuren (Schätzwerte) vor. Aus Empfehlung 4 geht hervor, dass der Nährstoffbedarf sich an den DACH-Referenzwerten orientieren soll.

Die Erläuterung im Text zeigt lediglich Möglichkeiten auf, wie die Zufuhr von n-3-Fettsäuren optimiert werden kann. In Kapitel 4.1.2 ist aufgeführt, dass ASM teilweise mit n-3-Fettsäuren angereichert sind. Anhand dieser Informationen und der individuellen Ernährungstherapie eines Patienten kann eine erfahrene Ernährungsfachkraft die Versorgung mit n-3-Fettsäuren beurteilen.

Phe-freie Säuglingsnahrungen sind mit langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren angereichert. Außerdem sind einige ASMen und auch handelsübliche Fette mit Eicosapentaensäure (EPA, Eicosapentaenoic acid) und Docosahexaensäure (Docosahexaenoic acid, DHA) ergänzt und können zur Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren beitragen.

4.1.3.5 Ballaststoffe

Wegen der veränderten Lebensmittelauswahl der PKU-Diät kann die empfohlene Zufuhr von Ballaststoffen oft nicht erreicht werden. Mögliche Ballaststoffquellen sind ausgewählte Gemüsesorten, Obst, einige ballaststoffangereicherte proteinarme Spezialprodukte und proteinarme Ballaststoffzusätze. Die Ballaststoffzufuhr trägt auch zu einer verbesserten und länger anhaltenden Sättigung durch die proteinarmen Spezialprodukte bei.

Empfehlung 22: Bei Hinweisen auf Nichteinhaltung der Ernährungsempfehlungen soll die Nährstoffzufuhr überprüft und ggf. ein Mangel ausgeglichen werden.	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	1+, 2+; (bio-)logisch notwendig
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Die phenylalaninbilanzierte Ernährung supplementiert mit einer durch Mikronährstoffe (Vitamine, Mineralien, Spurenelemente) angereicherten Aminosäurenmischung entspricht einer vollwertigen Nährstoffzufuhr, sofern sie entsprechend der individuellen Empfehlung	

durchgeführt wird. Dies ist ohne längsschnittliches Monitoring nicht möglich. Die Literatur zur Nährstoffzufuhr zeigt insbesondere bei mangelhafter Diäteinhaltung und unzureichender Aufnahme von Ernährungssupplementen eindeutig erniedrigte Zufuhr bzw. Mangel von langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Vitaminen, Spurenelementen und Mineralien.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

4.1.4 Ernährungstherapie

Die ernährungstherapeutische Beratung soll im Sinne des German-Nutrition Care Process (G-NCP) als prozessgeleitetes Handeln der Fachkraft für Ernährungstherapie (Diätassistentin oder Dipl.-Ökotrophologin) durchgeführt werden. Damit ist es möglich, eine ernährungstherapeutische Intervention nutzerorientiert, qualitätskontrolliert und effektiv durchzuführen.

Die Schritte der Ernährungstherapie gliedern sich in:

1. Ernährungsanamnese
2. Ernährungsdiagnose
3. Planung und Durchführung der Ernährungsintervention
4. Monitoring und Evaluation

Die Information, Beratung und Schulung der Patientin bzw. des Patienten und/oder ihrer bzw. seiner relevanten Bezugspersonen über die Ziele, die Wirkungen und den Therapieverlauf sind unverzichtbare Bestandteile der Maßnahmen der Ernährungstherapie. Die Maßnahmen der Ernährungstherapie werden mit dem Ziel angewendet, das Selbst- und Krankheitsmanagement von Patienten (und ggf. ihrer relevanten Bezugspersonen) zu verbessern, damit sie individuelle alltagspraktische Handlungskompetenzen erwerben.

Empfehlung 23: Die ernährungstherapeutische Beratung **sollte** als prozessgeleitetes Handeln von einer qualifizierten Fachkraft für Ernährungstherapie (Diätassistentin oder Diplom-Ökotrophologin) durchgeführt werden.

Die mündliche und schriftliche Information, Beratung und Schulung über Ziele, Wirkungen und Therapieverlauf sind notwendige Maßnahmen der Ernährungstherapie und **sollen** das Selbst- und Krankheitsmanagement von Patienten und deren Bezugspersonen sicherstellen.

Die ernährungstherapeutische Anleitung **sollte** zur eigenverantwortlichen gesundheitsgerechten Umsetzung aller vereinbarten Maßnahmen im häuslichen und sozialen Umfeld hinführen.

Empfehlungsgrad	B	Empfehlung
Evidenzgrad	4	rechtlich geregelt
Studienqualität	Hoch	
Klinische Relevanz	Hoch	
Konsensstärke	100 %	Starker Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Ernährungstherapie bei seltenen angeborenen Stoffwechselkrankheiten inklusive der PKU, ist ein Heilmittel entsprechend der Heilmittelrichtlinie des G-BA. Die Leistungsbeschreibung basiert auf §125, Abs. 1 SGB V und orientiert sich an der Internationalen Klassifikation der

Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) sowie am German Nutrition Care Process. Die Information, Beratung und Schulung der Patientin bzw. des Patienten und/oder ihrer bzw. seiner relevanten Bezugspersonen über die Ziele, die Wirkungen und den Therapie-verlauf sind unverzichtbare Bestandteile der Maßnahmen der Ernährungstherapie und dient der Ermöglichung und Verbesserung des Selbst- und Krankheitsmanagements von Patienten und relevanter Bezugspersonen.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

4.1.4.1 Frequenz ernährungstherapeutischer Beratungen

Nach Diagnosestellung und während des Säuglingsalters (besonders im zweiten Lebenshalbjahr) ist eine engmaschige ernährungstherapeutische Betreuung für viele Familien erforderlich. Danach sind solche Beratungen seltener notwendig. Die empfohlenen Beratungsfrequenzen für die verschiedenen Lebensalter sind in Tab. 5 angegeben (Müller and Van Teeffelen-Heithoff 1997).

Ausnahmen stellen unzureichendes Gedeihen, Phe-Konzentrationen außerhalb des Zielbereichs oder eine geplante oder bestehende Schwangerschaft von Frauen dar. Zur Verhinderung eines Maternalen PKU-Syndroms (MPKUS) ist eine intensive ernährungstherapeutische Beratung erforderlich (siehe Kapitel 9.3.3.1).

Tabelle 5. Zeitplan ernährungstherapeutischer Beratungen

Alter	Ernährungsanamnese	Beratungseinheiten
1 - 4 Monate	1-mal pro Monat	1-mal pro Monat
5 - 12 Monate	1-mal pro Monat	1-mal pro Monat
1 - 3 Jahre	2-mal pro Jahr	4-mal pro Jahr
4 - 9 Jahre	2-mal pro Jahr	3-mal pro Jahr
10 - 17 Jahre	1-mal pro Jahr	2-mal pro Jahr + Gruppenschulungen
Erwachsene	1-mal pro Jahr	2-mal pro Jahr + Gruppenschulungen
Geplante Schwangerschaft	1-mal präkonzeptionell	2-4-mal präkonzeptionell
Bestehende Schwangerschaft	1-mal pro Monat	1-mal pro Monat

4.1.4.1 Praxis der Ernährungstherapie

4.1.4.1.1 Im ersten Lebenshalbjahr

Die Grundlage der Ernährung bildet eine Phenylalanin-freie Säuglingsnahrung auf Basis von Aminosäuren, die mit Fetten, Kohlenhydraten sowie Mikronährstoffen analog einer herkömmlichen Säuglingsnahrung angereichert ist.

Säuglinge können nach Diätbeginn mit einer Phenylalanin-freien Säuglingsnahrung weiterhin Muttermilch erhalten. Bei Therapiebeginn wird vorübergehend ausschließlich Phenylalanin-

freie Spezialnahrung gegeben. Nach Absenken der Phe-Konzentration in den therapeutischen Bereich muss der Nahrung Phenylalanin in Form von Säuglingsnahrung/Muttermilch zugeführt werden. Die Häufigkeit und/oder Dauer der Stillmahlzeiten werden mit Absinken der Phe-Blutkonzentration erhöht.

Teilstillen sollte unterstützt werden. Die Vorteile des Stillens gelten auch für Säuglinge mit Phenylketonurie. Günstig auf die Trinkmenge von Muttermilch wirkt sich der geringere Phe-gehalt der Muttermilch im Vergleich zu Säuglingsnahrung aus.

4.1.4.1.2 Beikosteinführung

Frühestens mit Beginn des 5. und spätestens mit Beginn des 7. Lebensmonats wird die Phe-Zufuhr durch Muttermilch bzw. Säuglingsmilch schrittweise durch die Zugabe von Beikost, beginnend mit geeigneten Gemüse-/Obstsorten und proteinarmen Stärkeprodukten (Grieß, Speisestärke, Gebäck) ersetzt. Mit Beginn der Beikostfütterung sollte ergänzend zur Phenylalanin-freien Säuglingsnahrung eine Phenylalanin-freie Aminosäurenmischung eingeführt werden. Dies ist nicht nur notwendig um ausreichend Aminosäuren anzubieten, sondern auch um das Kind an den typischen Geschmack dieser Mischungen zu gewöhnen.

4.1.4.1.3 Lebensmittelauswahl

Die Lebensmittelauswahl kann individuell nach Phe-Toleranz, angestrebtem Zielbereich der Phe-Konzentration im Blut und Vorlieben/Abneigungen variieren. Die Einteilung in Lebensmittelgruppen nach dem „Ampelprinzip“ (**siehe Tabelle 6**) kann je nach Phe-Toleranz **individuell** unterschiedlich sein und die Einteilung wird vom Behandlungsteam mit dem Patienten besprochen.

4.1.4.2 Möglichkeiten zur Erleichterung der praktischen Umsetzung im Alltag (Phe-Bilanzierung ohne Rechnen)

Aus Gründen der Praktikabilität, Realisierbarkeit und Flexibilität kann spätestens im Jugend- und Erwachsenenalter auf eine tägliche exakte Phenylalanin-Bilanzierung verzichtet werden. Mit der Vereinfachung der Diät und einer „freien“ Zufuhr von Obst und Gemüse ist eine gute Stoffwechseleinstellung möglich.

Der Umgang mit der Phenylalaninberechnung kann individuell erfolgen. Die qualifizierte Ernährungsfachkraft kann mit der Familie/dem Patienten das Vorgehen im Einzelfall besprechen. Dabei kann die Kalkulation einer Pauschale sinnvoll sein. Bei höherer Phenylalanintoleranz bzw. höheren individuellen Zielwerten, z.B. im Erwachsenenalter kann auf eine Berechnung der Pauschale verzichtet werden.

Sollte von Seiten des/der Betroffenen der Wunsch bestehen die Phenylalaninmenge oder alternativ auch die Proteinmenge genau zu berechnen, kann auf spezielle Nährwerttabellen zurückgegriffen werden, die Informationen zum Phenylalanin-gehalt einzelner Lebensmittel enthalten. Außerdem kann der Phenylalanin-gehalt von Lebensmitteln aus dem angegebenen Proteingehalt berechnet werden. Nahrungsprotein besteht zu 3-5 % aus Phenylalanin, so dass 1 g Protein etwa 30-50 mg Phenylalanin enthalten – d.h. **vereinfacht entspricht 1 g Protein etwa 50 mg Phenylalanin**.

Tabelle 6. Allgemeine Einteilung von Lebensmittelgruppen nach dem Ampelprinzip

Grüne Gruppe Lebensmittel, die kein oder nur sehr wenig Phenylalanin enthalten	- viele Obstsorten: z.B. Apfel, Apfelmus, Birne, Wassermelone - einige Gemüsesorten: z.B. Blattsalate, Gurken, Tomaten, Möhren, Kürbis, Gewürzgurken - die meisten Fette: z.B. Butter, Margarine, Pflanzenöl - proteinarmes Brot - proteinarme Nudeln/proteinarmer Reis - proteinarme Kekse - proteinarmes Mehl und viele Produkte daraus (z.B. proteinarme Pfannkuchen, proteinarme Muffins) - proteinarme Kartoffelprodukte - viele Süßigkeiten: z.B. Bonbons, Fruchtgummi ohne Gelatine, Lutscher, Traubenzucker - Sonstiges: Zucker, Wassereis, Honig, Sirup, Konfitüre, - Getränke: Mineralwasser, Tee, Kaffee, Limonade, Cola
Gelbe Gruppe Lebensmittel, die wenig Phe enthalten. Nur in begrenzten Mengen geeignet	- einige Gemüsesorten: z.B. Blumenkohl, Broccoli, Kohlrabi, Kohlsorten, Spinat - Kartoffeln/Kartoffelprodukte: z.B. Pellkartoffeln, Pommes frites - Reis, einige glutenfreie Brot-, Gebäck- und Nudelsorten - Sahne, Crème fraîche - Fruchteis
Rote Gruppe Lebensmittel, die viel Phe enthalten. Für die Diät ungeeignet.	- Fleisch und Wurstwaren - Fisch - Geflügel - Eier - Milch/Milchprodukte: z.B. Joghurt, Buttermilch, Quark, Käse - Mehl- und Getreideprodukte: handelsübliches Brot, Nudeln (mit und ohne Ei), Gebäck, Haferflocken - Hülsenfrüchte: z.B. Soja und Sojaprodukte (Tofu), Linsen, Bohnen, Erbsen - Nüsse - Schokolade

Empfehlung 24: Zur Vereinfachung der Ernährungstherapie **kann** bei Blut-Phe-Konzentrationen im Zielbereich auf eine Bilanzierung von Nahrungsmitteln mit sehr geringem Phenylalaningehalt (siehe Table 6) verzichtet werden.

Empfehlungsgrad	O Offene Empfehlung
Evidenzgrad	1+, 2+, 2-
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Mehrere Studien unterschiedlicher Studienqualität zeigen übereinstimmend gute mittlere Stoffwechselkontrollen bei unterschiedlichem Grad der Bilanzierung von Nahrungsmitteln. Sofern die Blut-Phe-Konzentration im Zielbereich liegt, können insbesondere Nahrungsmittel mit $\leq 10\text{mg Phe} / 100\text{ g}$ und gegebenenfalls auch $\leq 75\text{mg} / 100\text{ g}$ können ohne Bilanzierung aufgenommen werden.	

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

4.1.4.3 Begründung der Ernährungstherapie

Die Einhaltung der verordneten Ernährungstherapie ist notwendig, da Abweichungen zu einer unausgeglichene Nährstoffzufuhr und/oder in der Folge Phe-Konzentrationen außerhalb des Zielbereichs führen können.

Empfehlung 25: Bei Veränderungen, Lockerung oder Beenden der Ernährungstherapie **soll** die Nährstoffzufuhr durch eine Fachkraft für Ernährungstherapie überprüft werden.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2+; (bio-)logisch notwendig
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Prinzipiell und praktisch sind bei Menschen mit PKU verschiedene Ernährungsformen möglich und auch anzutreffen: Eiweißreduzierte/vegane Ernährung mit/ohne Aminosäurenmischung mit/ohne BH₄ und normale Ernährung mit/ohne BH₄. Suboptimal praktiziert, können alle Ernährungsformen mit Nahrungsmittelzufuhr unter den Empfehlungen der DGE einhergehen. Beim Übergang zwischen therapeutisch induzierten Therapieveränderungen im Laufe der Entwicklung (insbesondere im Kleinkindalter oder vom Patienten selbstinitiierten Regime-wechseln ist es notwendig die Lebensmittelauswahl, Nährstoffzufuhr und die ausreichende Versorgung mit Mikronährstoffen zu überprüfen.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

4.1.5 Kooperation mit niedergelassenen Ärzten (Mitbehandlern)

Eltern bzw. Patienten sind aufzufordern, die Kontaktdaten des Kinderarztes sowie von anderen Mitbehandlern, die für die Behandlung relevant sind, bereitzustellen, damit ein adäquater Informationsaustausch bzw. eine adäquate Zusammenarbeit organisiert werden können.

Empfehlung 26: Eltern/Sorgeberechtigte bzw. Patienten **sollen** aufgefordert werden, die Kontaktdaten von Mitbehandlern, für die die Kenntnis von Diagnose und Behandlung relevant sind, bereitzustellen.
Alle Patienten mit PKU **sollen** lebenslang an ein spezialisiertes Stoffwechselzentrum angebunden bleiben.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	4; (bio-)logisch notwendig
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Adäquate, effektive und effiziente Diagnostik und Behandlung erfordern eine zeitnahe Zusammenführung aller Befunde und die Koordination aller an der Versorgung des Patienten

beteiligten Fachdisziplinen bzw. Versorgungssektoren. Die lebenslange Anbindung an ein Stoffwechselzentrum ist notwendig, da in seltenen Fällen im Erwachsenenalter schwere neurologische Komplikationen beobachtet wurden. Ein objektiv schwer zu beziffernder Prozentsatz von Patienten verändert bzw. beendet im Erwachsenenalter die Behandlung ohne eine entsprechende Anpassung der Ernährung, was mit einem substanziellen Risiko für eine unzureichende Versorgung mit Nährstoffen verbunden ist.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

4.1.6 Kommunikation zwischen Arzt und Fachkraft für medizinische Ernährungstherapie sowie anderen Mitgliedern des Behandlungsteams

Arzt und Ernährungsfachkraft, bei Bedarf Psychologen/Sozialarbeiter **sollten** regelmäßig vor und nach Vorstellung des/der Patient*in in der Sprechstunde folgende Themen besprechen:

- Therapieziele
- Ernährungstherapie
- Laborwerte
- Unterstützungsbedarf
- Förderungsbedarf besprechen.

Empfehlung 27: Alle an der aktuellen Diagnostik und Behandlung beteiligten Disziplinen **sollen** erhaltene Informationen austauschen und in die Gestaltung des Behandlungsablaufs einfließen lassen.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2++, 2+, 2-, 4; (bio-)logisch notwendig
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Menschen mit PKU können aus unterschiedlichen Gründen körperliche, alltagspraktische und/oder psychologische Probleme durch die PKU bzw. mit der Behandlung haben. Behandlungsteams bestehen mindestens aus Spezialisten für Stoffwechselkrankheiten, Fachkräften für Ernährungsmedizin und Laborpersonal für zeitnahe Monitoring behandlungsrelevanter Parameter; optimal ergänzt durch Vertreter der Psychologie und Verhaltensmedizin. Ohne Austausch und Zusammenführung aller Informationen ist eine effektive und effiziente Gestaltung der Behandlung nicht möglich. Dies erwarten auch der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen und Patientenorganisationen.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

4.1.7 Maßnahmen bei zu hohen bzw. zu niedrigen Blut-Phe-Konzentrationen

Einmalige Messwerte außerhalb des Zielbereichs werden mit Hinweis auf den Behandlungsplan an die Familie/den Patienten zurückgemeldet, erfordern jedoch in der Regel keine Intervention. Für erhöhte Messwerte im Krankheitsfall siehe Kapitel 4.2.

Eltern/Patienten sind ausführlich über mögliche Ursachen, Gründe und Folgen hoher Phe-Konzentrationen im Blut zu informieren. Für den Fall hoher Konzentrationen in Serie (drei aufei-

einanderfolgende Konzentrationen $\geq 30\%$ über der Obergrenze des Zielbereichs) **sollte** eine Beratung durch das Stoffwechselteam durchgeführt werden. Dabei ist wie folgt vorzugehen:

1. Überprüfung der Phenylalanin- und Energiezufuhr: Ernährungsanamnese
2. Ernährungsdiagnose
3. Interventionen:
 - a. Anpassung der Phenylalaninzufuhr
 - b. Verbindliche Pläne für Monitoring der Phe-Konzentration im Blut und Ambulanzbesuche
 - c. Kommunikation: Information, Beratung zu Lebensmitteln, Aminosäuremischungen
 - d. Organisatorisches: z.B. soziale Hilfen, Integrationskraft
4. Monitoring und Evaluation
 - a. Erhöhung der Frequenz von Bestimmungen der Phe-Konzentration im Blut
 - b. Evtl. Erhöhung der Frequenz ambulanter Vorstellungstermine

Bis zur Erreichung von Messwerten im Zielbereich soll die Frequenz der Kontrolle der Phe-Konzentration im Blut erhöht werden.

Gelingt es den für die Behandlung des Kindes verantwortlichen Personen nicht die altersentsprechende Behandlung entsprechend dieser Leitlinie umzusetzen oder fühlen sich diese den Anforderungen der Behandlung nicht gewachsen, soll das Stoffwechselzentrum in Zusammenarbeit mit dem behandelnden Kinderarzt wohnortnah eine ambulante Unterstützung der Familie ggfs. unter Einbeziehung der Jugendhilfe organisieren (siehe (AWMF-Leitlinie_027-069 2019)).

Eine Indikation für **stationäre Maßnahmen** besteht nicht und ist nur in begründenden Fällen in die Wege zu leiten.

Empfehlung 28: Einmalige Messergebnisse außerhalb des Zielbereichs **sollen** mit Hinweis auf den Behandlungsplan an die Eltern/Sorgeberechtigten bzw. Patienten zurückgemeldet werden, erfordern jedoch in der Regel keine Intervention. Für erhöhte Messwerte im Krankheitsfall siehe Kapitel 4.2. Bei wiederholten Messungen von Phe-Konzentrationen außerhalb des Zielbereichs **sollen** Ursachen ermittelt und ggf. die Therapie angepasst werden.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	4; (bio-)logisch notwendig
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Entsprechend Empfehlung 34 sind Eltern und Patienten zur selbständigen Entnahme von Blutproben zur Messung der Phe-Konzentration anzuleiten und entsprechend **Empfehlung 35** sind Form und Inhalte von Rückmeldesystemen mündlich zu erläutern und schriftlich festzulegen. Ergebnisse des Therapiemonitorings sollen zeitnah kommuniziert und bei Bedarf besprochen werden. Geschulte Familien und Patienten (**siehe Empfehlung 8**) sind in der Lage, kurzfristige Therapieanpassungen im Rahmen des Therapieplans vorzunehmen.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

4.2 Behandlung im Krankheitsfall und bei Operationen

Operationen und Krankheiten - insbesondere fieberhafte Infekte - sind, bei begleitender Inappetenz, mit katabolen Stoffwechsellagen verbunden, die zu einem Anstieg der Phe-Konzentration im Blut führen können. Kurze Perioden hoher Phe-Konzentration im Blut bei Infekten und Fieber bedürfen in der Regel keiner besonderen Intervention, da keine dauerhaften negativen Effekte kurzfristig erhöhter Phenylalaninkonzentrationen zu erwarten sind (Smith et al 1990; Leuzzi et al 2014; Leuzzi et al 2019).

Schema zur Vorgehen nach Abklingen der Krankheit:

1. Bestimmung der Phenylalaninkonzentration im Blut
2. Ggf. vorübergehende Reduktion der Phenylalanin-Tagesmenge
3. Erhöhung bzw. Erreichen einer bedarfsgerechten Energiezufuhr
4. Regelmäßige Zufuhr und evtl. Anpassung der Menge der Aminosäurenmischung
5. Messung der Phenylalanin-Konzentration nach Plan

Wenn möglich und sinnvoll, d.h. wenn das Kind nicht wiederholt erbricht, **sollte** auch im Krankheitsfall die Zufuhr von Energie und der Phenylalanin-freien Aminosäurenmischung sichergestellt werden. Die Schulung zur Ernährungstherapie im Krankheitsfall ist mündlich durchzuführen und durch schriftliche Materialien zu ergänzen.

Empfehlung 29: Während kurzer Perioden hoher Phe-Konzentrationen im Blut bei Infekten, Fieber und Operationen **kann** auf diätetische Interventionen verzichtet werden.
Bei Fieber und/oder Nahrungsverweigerung von mehr als 3-5 Tagen **kann** eine Restriktion der Phe-Zufuhr erfolgen.
Nach Abklingen der Krankheit **kann** nach dem oben im Text dargestellten Schema vorgegangen werden.

Empfehlungsgrad	O Offene Empfehlung
Evidenzgrad	Zur Symptombdauer: 1+, 2+, zur diätetischen Intervention: 4
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Krankheiten - insbesondere fieberhafte Infekte – sind bei begleitender Inappetenz mit katabolen Stoffwechsel-lagen verbunden, die zu einem Anstieg der Phe-Konzentration im Blut führen können. Die PKU ist jedoch nicht mit akuten Anzeichen mangelnder Stoffwechselkontrolle verbunden (siehe Empfehlung 31).

Bei Erbrechen, Durchfall, Fieber sowie Hals- und Ohrenschmerzen kann die diätetische Behandlung symptom-bedingt nicht immer nach Plan realisiert werden. Bei unkomplizierten Krankheiten im Kindesalter beträgt die Dauer dieser Symptome im Mittel zwischen 2 und 7 Tagen. Während kurzer Perioden kann auf diätetische Interventionen zugunsten der Behandlung der Symptome und Zeichen verzichtet werden. Nach Abklingen der Krankheit kann eine Bestimmung der Blut-Phe-Konzentration und eine Anpassung der Behandlung erfolgen.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

4.2.1 Präventive Maßnahmen: Impfen

Nach Impfungen kann es zu Fieber als Nebenwirkung kommen und in der Folge zu einem Anstieg der Phe-Konzentration. Die positiven Effekte der Impfung überwiegen kurzfristige Nebenwirkungen bei Weitem. Kinder mit einer Phenylketonurie sollen entsprechend den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission geimpft werden (https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html).

Empfehlung 30: Kinder mit einer Phenylketonurie sollen entsprechend den nationalen Empfehlungen geimpft werden.	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2++, 2+
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Nach Impfungen kann es zu Fieber als Nebenwirkung kommen und in der Folge zu einem Anstieg der Phe-Konzentration. Die Krankheiten, gegen die geimpft wird, sind viel gefährlicher als die Nebenwirkungen der Impfung. Sollte das Kind danach etwas Fieber bekommen ist man darauf vorbereitet und kann mit notwendigen Maßnahmen reagieren. Die positiven Effekte der Impfung überwiegen und Kinder mit einer Phenylketonurie sollen entsprechend den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission geimpft werden. Zum Einfluss von Impfungen und deren Nebenwirkungen auf Phenylalaninkonzentrationen liegt keine direkte Evidenz vor. Eine qualitativ hochwertige und aussagekräftige Studie zu Harnstoffzyklusstörungen, die mit einem hohen Risiko akuter lebensgefährlicher Stoffwechseldekompensationen verbunden sind, kommt jedoch zu dem Ergebnis, dass klinisch gesunde Kinder ohne Standard-Kontra-indikationen und in akzeptabler Stoffwechselkontrolle alle Impfungen gemäß Impfschema erhalten sollen. Obwohl diese Empfehlung auf indirekter Evidenz beruht, soll entsprechend der GRADE-Empfehlung keine Abstufung erfolgen, da kein gewichtiger Grund vorliegt anzunehmen, dass die biologischen Eigenschaften der Phenylketonurie so unterschiedlich von der tatsächlich untersuchten Population der Harnstoffzyklusstörungen sind, dass substantielle Differenzen in der Effektgröße bestehen. <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

4.2.2 Die PAH-bedingte HPA ist nicht mit Notfallsituationen assoziiert

Da für PAH-bedingte Hyperphenylalaninämien keine Notfallsituationen existieren, sollen zur Vermeidung von Unsicherheit und Stigmatisierung auch keine Notfallausweise oder Notfallpläne ausgestellt werden.

Empfehlung 31: Für PAH-bedingte Hyperphenylalaninämien existieren keine Notfallsituationen. Zur Vermeidung von Unsicherheit und Stigmatisierung sollen keine Notfallausweise oder Notfallpläne ausgestellt werden.	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	4; (bio-)logisch notwendig

Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	93 % Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Beschreibungen der PAH-bedingten Hyperphenylalaninämie und ihres Verlaufs verneinen explizit akute Anzeichen einer mangelnden Einhaltung der Stoffwechselkontrolle und es existieren keine Übereinstimmungen mit Zeichen oder Symptomen, die einer Notfallsituation entsprechen. Die Ausstellung von Notfallausweisen und/oder Notfallplänen entspräche einer Übermedikalisierung entsprechen, die zu unnötigen klinischen Interventionen und damit verbundenen Gesundheitsausgaben sowie einer Verunsicherung und Stigmatisierung der Patienten und ihrer Familien führen würde. Trotz niedriger Studienarten wurde die Studienqualität als hoch eingestuft, weil es sich dabei um allgemeine Beschreibungen des Krankheitsbildes und dessen Verlauf handelt. Zur Ausstellung eines Behandlungsausweises zur Unterstützung der Kommunikation weiblicher Patientinnen mit medizinischem Fachpersonal über das Maternale PKU-Syndrom siehe Empfehlung 39. Zur Information von Patienten über das Risiko und das Verhalten bei schweren allergischen Reaktionen unter Behandlung mit Pegvaliase siehe Empfehlungen 7.4 und 52. <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

5 VERSORGUNGSABLAUF Schritt 5: Behandlungssteuerung und längsschnittliches Monitoring - Labor

5.1 Laboruntersuchungen

Die Häufigkeit der Bestimmung der Phe-Konzentrationen im Blut richtet sich nach dem Alter des Patienten. In den ersten Lebensmonaten und -jahren werden häufigere Kontrolluntersuchungen empfohlen, da während der vulnerablen Phase der raschen Gehirnentwicklung Schwankungen der Phe-Konzentrationen infolge rascher Gewichtszunahme, Anpassungen der Diätpläne in kürzeren Abständen erfordern (Singh et al 2014; Burgard et al 2017; Burgard et al 2022).

Tabelle 7. Häufigkeiten der Messung der Konzentration von Phenylalanin

Alter	Häufigkeit der Bestimmung der Konzentrationen von Phenylalanin und im Blut
Neugeborene (< 29 Tage)	1–2-mal/Woche
2.-6. Monat	Wöchentlich
7.-12. Monat	wöchentlich/alle 2 Wochen
2. bis 12. Lebensjahr	alle 2 bis 4 Wochen
12. bis 18. Lebensjahr	Monatlich
> 18 Jahre	Monatlich

Die Blutentnahme sollte immer zur selben Tageszeit erfolgen und entweder nüchtern morgens (dann ist die Phe-Konzentration im Blut am höchsten) oder im selben Abstand (z.B. 4 Stunden bei Erwachsenen) nach einer Mahlzeit.

Die Bestimmung von Mikronährstoffen ist nur indiziert bei Verdacht auf Nicht-Adhärenz zur Ernährungstherapie, unregelmäßiger/fehlender Einnahme der Aminosäurenmischung oder klinischem Verdacht auf eine Mangelsituation. Analysen von Neurotransmitterkonzentrationen im Liquor oder die Bestimmung von Prolaktin sind nicht indiziert.

Empfehlung 32: Zur Behandlungssteuerung und zum längsschnittlichen Monitoring sollen regelmäßige Bestimmungen der Konzentrationen von Phenylalanin im Blut erfolgen (siehe auch Empfehlung 9).	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2++; 4, (bio-)logisch notwendig
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	93 % Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Regelmäßige Messung der Blut-Phe-Konzentration ist der Schlüssel zur Behandlung des Phenylalaninhydroxylasemangels. Phenylalanin ist eine essenzielle Aminosäure. 10-25% der Phenylalaninzufuhr werden zur Proteinsynthese verwendet, 75-90% werden zu Tyrosin hydroxyliert. Die Phe-Toleranz beschreibt die maximale tägliche Zufuhr von Phe in der Nahrung, die zur Protein-synthese benötigt wird, d.h. bei der die Phe-Konzentration im Blut im therapeutischen Zielbereich bleibt. Die Toleranz steigt in Zeiten erhöhten Anabolismus: Säuglingsalter, Kindheit und Schwangerschaft. Übersteigt die Phenylalaninaufnahme mit der Nahrung die Toleranz steigt die Phenylalaninkonzentration im Blut. Die Diätanpassung basiert auf der Blut-Phe-Konzentration. Die Blut-Phenylalaninkonzentration ist als Surrogatmarker ein guter Prädiktor für die in Empfehlung 10 genannten klinisch relevante Endpunkte und erlaubt es Risikoveränderungen frühzeitig zu erkennen (siehe Empfehlungen 12, 17,1 bis 17.6, 18). <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

Statement 3: Orientierende Angaben zur Bestimmung der altersbezogenen Häufigkeiten der Untersuchungen sind in Tabelle 7 dargestellt.

5.2 Material und Methode der Laborbestimmung

Goldstandard für die Bestimmung der Phe-Konzentration ist die Messung aus Plasma oder Serum einer venös entnommenen Blutprobe. Die Proben sollten immer zur gleichen Tageszeit bzw. im gleichen Abstand nach einer Mahlzeit entnommen werden (Bachmann 2003). Für das längsschnittliche Monitoring der Phe-Konzentration wird in den meisten Zentren die Bestimmung aus kapillär entnommenen Blutproben favorisiert, da die Blutentnahme bereits bei Säuglingen zuhause durch die Eltern durchgeführt werden kann. Das Blut kann auf Filterpapier aufgebracht werden, das nach dem Trocknen mit regulären Transportdiensten (z.B. Post) versendet werden kann, oder in Probengefäße mit einem Antikoagulant, bei denen aber die Vorschriften für den Transport biologischer Materialien zu beachten sind.

Zu beachten ist, dass die Bestimmung aus Trockenblutproben mittels FIA-Tandem-MS bis zu 28 % und mittels Ionenaustauschchromatographie bis zu 15 % niedrigere Konzentrationen ergeben kann als die Bestimmung aus einer parallel gewonnenen Plasmaprobe (Stroup et al 2016; Moat et al 2019). Da die Abweichung der Konzentration im Trockenblut von einer parallel gewonnenen Plasmaprobe individuell sehr unterschiedlich sein kann, wird die Einführung eines generellen Korrekturfaktors nicht empfohlen. Stattdessen sollte bei Messungen nahe oder außerhalb der Empfehlungsgrenzen ergänzend eine Messung im Plasma durchgeführt werden (Moat et al 2019). An einem Zentrum sollte möglichst immer dieselbe Methode verwendet werden. Für das längsschnittliche Monitoring, insbesondere im strengen Einstellungsbereich, sind beide Verfahren hinreichend richtig und präzise.

Empfehlung 33: Goldstandard zur Bestimmung der Phe-Konzentration ist die Messung im Plasma einer venös entnommenen Blutprobe.
Regelmäßige Kontrolluntersuchungen der Phe-Konzentrationen **sollten** aus Gründen der Praktikabilität aus kapillär gewonnenem Blut erfolgen.
Messungen **sollten** in Blutproben erfolgen, die im Nüchternzustand, idealerweise morgens oder alternativ nach mindestens 4 Stunden Nahrungskarenz, gewonnen wurden.
Bei der Interpretation von Messergebnissen ist die Art der Probe (Trockenblut vs. Plasma) zu berücksichtigen.
Bei mehrfachen Ergebnissen an der Unter- oder Obergrenze des Zielbereichs in Trockenblutproben **sollte** eine Messung im Plasma erfolgen.

Empfehlungsgrad	B	Empfehlung
Evidenzgrad	2++, 2+, 3, 4	
Studienqualität	Hoch	
Klinische Relevanz	Hoch	
Konsensstärke	100 %	Starker Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Die für den Übergang von Phenylalanin aus dem Blut ins Zentralnervensystem ausschlaggebende Konzentration wird im Blutplasma gemessen. Daten mehrerer Studien mit unterschiedlichen Methoden zeigen übereinstimmend und im gleichen Ausmaß höhere Messergebnisse im Plasma als im Trockenblut sowie höhere Messergebnisse mittels der Methode der Aminosäurenanalyse als mit der Tandemmassenspektrometrie. Dies ist jedoch nicht immer praktikabel, weshalb zum Monitoring der Phenylalaninkonzentration zu Hause die Messung aus Trockenblut nach kapillärer Entnahme als ausreichend beurteilt wird. Die verwendete Messmethode und ihre Bedeutung für die Interpretation des Ergebnisses sollte jedoch stets berücksichtigt und mitgeteilt werden. Aminosäurenanalyse im Plasma kann zum Zweck der Kontrolle bzw. des Vergleichs für Ambulanzbesuche angewendet werden.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

5.3 Steuerung (Monitoring) der Ernährungstherapie und der pharmakologischen Behandlung mit BH₄

Die Behandlung wird durch regelmäßige Messungen der Phe-Konzentration im Blut gesteuert. Mit den Eltern bzw. Patienten und ggf. in Zusammenarbeit mit dem behandelnden Kinderarzt sind Zeitpläne für die Durchführung der Untersuchungen zu vereinbaren (siehe Kapitel 5.1).

Zur Dokumentation des Inhalts und der Verbindlichkeit von Vereinbarungen **kann** ein Behandlungsvertrag geschlossen werden.

Kapilläre Blutentnahmen aus der Ferse oder Fingerkuppe für die Messung der Phe-Konzentration im Trockenblut oder Plasma können nach einer Einweisung (Arzt oder medizinische Fachkraft des Behandlungsteams oder in der Kinderarztpraxis) durch die Eltern zuhause erfolgen.

Die Blutprobe kann mit regulären Transportdienstleistern ins Labor des betreuenden Stoffwechselzentrums versendet werden.

Zur Definition persönlicher bzw. individueller Zielbereiche siehe Kapitel 4.1.2

Empfehlung 34: Eltern bzw. Patienten **sollten** zur selbständigen kapillären Entnahme von Blutproben zur Messung der Phe-Konzentrationen und deren Versendung mit regulären Transportdienstleistern ins Labor des betreuenden Stoffwechselzentrums angeleitet werden.
Es **sollten** Zeitpläne für die Durchführung der Untersuchungen vereinbart, dokumentiert und überprüft werden.
Alternativ **kann** die Blutentnahme durch einen (Kinder-)Arzt erfolgen.

Empfehlungsgrad	B	Empfehlung
Evidenzgrad	2-;	(bio-)logisch notwendig, technisch, praktisch möglich
Studienqualität	Hoch	
Klinische Relevanz	Hoch	
Konsensstärke	86 % Konsens	
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Regelmäßige Messung der Blut-Phenylalaninkonzentration ist zur Behandlungssteuerung notwendig. Da für die meisten Patienten bzw. Familien die Distanz zwischen Wohnort und Stoffwechselzentrum bzw. Stoffwechsel-labor groß ist, ist eine Blutentnahme zu Hause in Kombination mit Versendung über den regulären Postweg nicht nur praktikabel, sondern fördert auch die Selbständigkeit der Behandlungsdurchführung. Alternative Praktiken sind bei wohnortnahen Stoffwechselzentren oder familiären bzw. individuellen Problemen bei der Blutentnahme möglich. <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>		

5.4 Rückmeldesysteme

Die Ergebnisse des Therapiemonitorings werden den Eltern sowie erwachsenen Patienten nach medizinischer Validierung telefonisch oder in Textform übermittelt. Form und Inhalte von Rückmeldesystemen sollten mündlich erläutert und schriftlich festgelegt werden. Werden die Laborbestimmungen nicht im Behandlungszentrum durchgeführt, **sollen** die Eltern den Befund an das Behandlungsteam kommunizieren.

Bei Abweichungen von Vereinbarungen zum Behandlungsplan soll das Stoffwechselzentrum aktiv mit der Familie Kontakt aufnehmen und diese ggf. erneut beraten.

Empfehlung 35: Form und Inhalte von Rückmeldesystemen **sollen** mündlich erläutert und schriftlich festgelegt werden.

Alle Ergebnisse des Therapiemonitorings **sollen** den Patienten und/oder ihren Betreuungspersonen zeitnah kommuniziert und bei Bedarf besprochen werden.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	3, 4; logisch notwendig
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	93% Starker Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Die Behandlung der Hyperphenylalaninämie wird zwar von den Mitgliedern des Behandlungsteams gesteuert, die Durchführung liegt jedoch in der Regel in den Händen der Eltern bzw. Patienten selbst. Ohne Aufklärung Schulung der Eltern/Patienten sind ein erfolgreiches Therapiemonitoring nicht möglich. Eltern und Patienten erwarten zeitnahe Mitteilung relevanter Daten und ggf. Unterstützung bei der Umsetzung notwendiger Maßnahmen.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

6 VERSORGUNGSABLAUF Schritt 6: Längsschnittliche klinische Verlaufsuntersuchungen

Die Diagnostik und Behandlung der durch eine Phenylalaninhydroxylasedefizienz bedingte Hyperphenylalaninämie/Phenylketonurie dient der sekundären Prävention neurologischer Beeinträchtigungen und der damit verbundenen Intelligenzminderung sowie Störungen des Erlebens und Verhaltens. Bei Einhaltung der Behandlungsempfehlungen wird die Entwicklung durch die Stoffwechselstörung nicht beeinträchtigt. Zur Anpassung der Therapie und zum klinischen Monitoring **soll** altersgestuft regelmäßige die Vorstellung des Patienten in einer spezialisierten Stoffwechselambulanz erfolgen.

Empfehlung 36: Bei Einhaltung der empfohlenen Phe-Konzentrationen im Blut und regelrechter Entwicklung **sollen** Vorstellungen in einer spezialisierten Stoffwechselambulanz erfolgen:

1. Lebensjahr: mindestens alle 3 Monate
2. bis 18. Lebensjahr: mindestens 1–2-mal jährlich
- ≥ 18 Jahre: alle 1-2 Jahre

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	4; (bio-)logisch notwendig
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	79 % Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Die Behandlung der PKU sowie die Bereitstellung von Blutproben für das Behandlungsmonitoring findet während der ersten Lebensjahre durch die Eltern bzw. Sorgeberechtigten und mit zunehmendem Alter der Patienten durch diese selbst statt. Diagnostische Untersuchungen, alterskorrelierte Therapieanpassungen sowie Verlaufsuntersuchungen erfordern ausführliche Information und Schulung der Patienten und ihrer Familien. Im ersten

Lebensjahr ist ein besonders engmaschiger Kontakt mit der Familie erforderlich, da spezielle Untersuchungen zur präzisen Diagnosestellung und Behandlungsentscheidung sowie die Information der Eltern zu Ätiologie, Nosologie, Therapie, Prognose und Wiederholungswahrscheinlichkeit notwendig sind. Die körperlichen Wachstumsschübe sowie die Ernährungsumstellungen im ersten Lebensjahr erfordern eine besonders engmaschige Behandlungssteuerung.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

Statement 4: Die Familie ist mündlich und schriftlich über die Ergebnisse von Verlaufsuntersuchungen zu informieren. Mitbehandelnde Disziplinen **sollten** sektorenübergreifend schriftlich informiert werden.

7 VERSORGUNGSABLAUF Schritt 7: Verhaltensmedizinische Beratung

7.1 Sicherstellung der Umsetzung der Empfehlungen im Alltag

Familien und Patienten sollen in allen notwendigen Aspekten der Behandlung theoretisch und praktisch geschult werden.

Inhalte der Schulung:

1. Berechnung und Protokollierung der Ernährungstherapie
Zu Möglichkeiten zur Erleichterung der praktischen Umsetzung im Alltag (Phe-Bilanzierung ohne Rechnen) siehe Kapitel 3.
2. Medikamentöse Therapien
3. Zubereitung von Speisen mit proteinarmen Spezialprodukten
4. kapillare Blutentnahme, Probenversand und Befundabfrage
5. Maßnahmen bei Phe-Konzentrationen im Blut außerhalb des Zielbereichs
6. Impfungen
7. Information anderer Personen (Krippe, Kindergarten, Schule, Arbeitgeber) über die Stoffwechselstörung und deren Behandlung.

Empfehlung 37: Betreuungspersonen und Patienten **sollen** in allen notwendigen Aspekten der Behandlung theoretisch und praktisch geschult werden.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2++; 2+, 4, Gesetzestext; logisch notwendig
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Ohne Aufklärung, Information und Schulung der Eltern/Patienten ist eine Umsetzung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen im Versorgungsablauf logisch und sachlich nicht möglich (siehe **auch Empfehlungen 8 und 23**).

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

8 VERSORGUNGSABLAUF Schritt 8: Familienaspekte und genetische Beratung

8.1 Zu welchen Zeitpunkten sollen genetische Beratungen durchgeführt werden?

Eine ausreichende Kenntnis der genetischen Hintergründe der PKU ist sowohl für das Verständnis der Krankheit als auch für die Familienplanung notwendig. Ziel einer genetischen Beratung soll es sein, die genetischen Ursachen einer Krankheit, die Erbllichkeit und die Wiederholungswahrscheinlichkeit sowie die Bedeutung der Diagnose und ggf. erhobener genetischer Befunde zu besprechen, Risiken für aktuelle oder zukünftige eigene Kinder sowie andere Familienangehörige zu erläutern sowie daraus resultierende Entscheidungen zu unterstützen. Dabei sollen auch emotionale Aspekte berücksichtigt werden.

Strukturierte genetische Beratungen bei PKU sollten durch einen Facharzt für Humangenetik/Arzt mit Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik durchgeführt werden. Sie sollen ohne Zeitdruck in einem gesonderten Rahmen durchgeführt werden, um ausreichend Zeit für Fragen und das Besprechen von persönlichen Überlegungen zu ermöglichen, und mit einem persönlichen Beratungsbrief abgeschlossen werden, in dem die wesentlichen Inhalte des Beratungsgesprächs zusammengefasst werden.

Genetische Beratungen sollen zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt werden:

1. Mit den Eltern im Rahmen der Diagnosestellung und vor weiteren Schwangerschaften
2. Mit der Patientin/dem Patienten im Jugendalter oder ggf. früher
3. Mit der Patientin/dem Patienten und Partner/in bei Kinderwunsch

Darüber hinaus zu berücksichtigen sind nationale gesetzliche Regeln zur Durchführung einer genetischen Analyse.

Empfehlung 38: Eine genetische Beratung soll jeweils im Rahmen der Diagnosestellung, im Jugendalter sowie bei Kinderwunsch durchgeführt werden.	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2++; 2+, 3, 4, Rechtsvorschriften, AWMF-Leitlinie
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Genetische Beratung im Rahmen der Diagnosestellung ist durch die Kinderrichtlinie des Gemeinsamen Bundes-ausschuss vorgeschrieben und in der Mutterschafts-Richtlinie stark empfohlen. Das Gendiagnostikgesetz schreibt vor Untersuchungen vor der Durchführung zu erklären und Ergebnisse zu erläutern. Die erhöhte Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer genetisch bedingten Erkrankung ist entsprechend der AWMF-Leitlinie Indikation zur humangenetischen Diagnostik und Beratung. Jugendliche haben expliziten Wissensbedarf hinsichtlich genetischer Informationen. Experten einer Fachgesellschaft empfehlen Beratung zur genetischen Übertragung und zum Trägerscreening für Partner von Frauen mit PAH-Mangel. <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

8.2 Wann sollen Mädchen über das Maternale PKU-Syndrom aufgeklärt werden?

Das Thema Phenylalaninembryofetopathie soll bereits im Rahmen des Diagnoseeröffnungsgesprächs (unabhängig vom Geschlecht) angesprochen werden. Ausführliche Erläuterungen sollen mit Beginn der Pubertät (spätestens ab dem 12. Lebensjahr) erfolgen und im Adoleszenten- bzw. Erwachsenenalter wiederholt werden (Szybowska et al 2007; Committee on Genetics 2015). Für Mädchen bzw. Frauen soll aus Gründen einer frühzeitigen und systematischen Information in Vorbereitung einer Schwangerschaft ein Behandlungsausweis (siehe Anhang) ausgestellt werden.

Aufklärungsgespräche sollen folgende Inhalte ansprechen:

1. Folgen erhöhter Phe-Konzentrationen im Blut der Mutter für das ungeborene Kind (klinisches Bild der Embryofetopathie)
2. Zielbereich für die Phe-Konzentration im Blut der Mutter während der Schwangerschaft
3. Notwendigkeit der Schwangerschaftsplanung
4. Notwendigkeit einer sicheren und konsequenten Empfängnisverhütung
5. Notwendigkeit eines präkonzeptionellen Trainings der Ernährungstherapie
6. Aushändigung des Behandlungsausweises

Empfehlung 39: Aufklärungsgespräche über das maternale PKU-Syndrom **sollen** mit Mädchen spätestens mit Beginn der Pubertät durchgeführt werden. Ein Behandlungsausweis **soll** allen Mädchen bzw. Frauen mit PKU ausgestellt werden.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2++, 2+, 2-, 4
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Alle Studien zeigen übereinstimmend, dass Informiertheit über das maternale PKU-Syndrom die Rate negativer Effekte für das Kind signifikant senkt. Hinzu kommt, dass nicht nur die statistischen Effekte groß sind, sondern dass die körperlichen und intellektuellen klinischen Effekte groß und irreversibel sind. Damit die Information wirksam sein kann, muss sie rechtzeitig vor einer Schwangerschaft vermittelt werden. Auch wünschen jugendliche Patientinnen und Patienten selbst gut über die Auswirkungen der Diagnose Hyperphenylalaninämie informiert zu sein. Zur Unterstützung der Kommunikation der Patientin mit medizinischem Fachpersonal sollen die Komponenten einer Behandlung auf einem Behandlungsausweis dokumentiert werden.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

8.3 Ab welchem Zeitpunkt sollte Empfängnisverhütung besprochen werden?

Da ab der ersten Regelblutung (Menarche) eine Schwangerschaft möglich ist, sollte die Empfehlung zur Empfängnisverhütung ab der Menarche regelmäßig thematisiert werden. Diese Empfehlung gilt gleichermaßen für spätbehandelte Patientinnen. Es sollte auf eine sichere Verhütungsmethode (Goeckenjan 2017) sowie die konsequente Einhaltung der Verhütungsmaßnahme hingewiesen werden.

Empfehlung 40: Sichere Methoden zur Empfängnisverhütung sollten regelmäßig ab der Menarche besprochen werden.	
Empfehlungsgrad	B
Evidenzgrad	2+, S3- und S2k-Leitlinien
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades In Deutschland ist mehr als die Hälfte der Mädchen bis zum 18. Lebensjahr sexuell aktiv. Angesichts der Risiken unvorbereiteter Schwangerschaften (siehe Empfehlungen 39, 44, 45) sollten sichere Methoden der Empfängnisverhütung ab der Menarche besprochen werden. Sowohl entsprechende AWMF-Leitlinien als auch eine Literaturbasierte Expertenmeinung empfehlen eine Beratung unter Berücksichtigung der individuellen Lebensumstände und des Risikoprofils. Da bei Pausen und Wechsel der kontrazeptiven Methoden ungewollte Schwangerschaften entstehen können, sollte eine fachübergreifende und regelmäßige Aufklärung erfolgen. <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

8.4 Vorgeburtliche und perikonzeptionelle Diagnostik bei Phenylketonurie

Bei Kenntnis der krankheitsauslösenden Varianten in einer Familie ist der Nachweis einer PKU grundsätzlich auch vorgeburtlich technisch möglich. Technisch notwendig dafür ist fetale oder plazentare DNA, die durch einen invasiven Eingriff (in der Regel Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) gewonnen werden kann. Die Bestimmung des kindlichen Genotyps durch Analyse von freier (plazentarer) DNA im mütterlichen Blut wird aktuell noch nicht angeboten und wäre technisch aufwändig. Die Bestimmung des kindlichen Genotyps ist prinzipiell auch im Rahmen einer Präimplantationsdiagnostik möglich.

Der vorgeburtliche Nachweis einer PKU hat keine Bedeutung für die Betreuung in der Schwangerschaft, das Geburtsmanagement oder die unmittelbare postnatale Versorgung des Neugeborenen. Eine pränatale Diagnostik mit dem Ziel eines Schwangerschaftsabbruchs ist in Deutschland, Österreich und der Schweiz gesetzlich geregelt. Das Vorliegen einer kindlichen PKU wird in der Regel nicht als ausreichende Begründung für einen Schwangerschaftsabbruch (aus maternaler oder in Österreich auch fetaler Indikation) angesehen. Eine PKU wird in der Regel auch nicht als Begründung für eine Präimplantationsdiagnostik zur Auswahl eines ggf. nicht betroffenen Embryos akzeptiert.

Der molekulargenetische Nachweis einer PKU in fetaler DNA zur ggf. gewünschten emotionalen Vorbereitung auf die Geburt eines betroffenen Kindes ist unproblematisch, wenn die DNA-Probe aufgrund einer anderen Indikation gewonnen wurde und kein Wunsch nach einem Schwangerschaftsabbruch besteht. Eine invasive Diagnostik ausschließlich zu letzterem Zweck soll wegen des Fehlgeburtsrisikos (0,5-1 % für Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie) nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden.

Empfehlung 41: Die technischen Möglichkeiten, ethischen Überlegungen und gesetzlichen Regelungen bezüglich vorgeburtlicher und perikonzeptioneller Diagnostik sollen im Rahmen einer umfassenden genetischen Beratung angesprochen werden.	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2++, 2+, 4, AWMF-Leitlinie
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Ist ein Elternteil homozygot für PKU beträgt die Wahrscheinlichkeit eines Kindes mit PKU 50%; die Indikation zur genetischen Beratung kann entsprechend der AWMF-Leitlinie 078-015 als gegeben angesehen werden. In einer Kohortenstudie sprachen sich 60/95 Frauen mit gesundem Kind und entsprechender Krankheitsinformation für pränatale Diagnostik für PKU aus, da dies die Ängstlichkeit während der Schwangerschaft reduziert, auch wenn kein Wunsch für einen Schwangerschaftsabbruch besteht. In einem verblindeten Vergleich invasiver Pränatal-diagnostik (IPD) vs. nicht-invasiver Pränataldiagnostik (NIPD) bei 33 Paaren mit einem PKU-Kind war die Konkordanz der Ergebnisse beider Methoden 96,7%. Positive NIPD-Ergebnisse müssen durch IPD bestätigt werden. <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

9 VERSORGUNGSABLAUF Schritt 9: Maternales PKU-Syndrom

9.1 Welche Frauen mit einer Hyperphenylalaninämie sollen während einer Schwangerschaft behandelt werden?

Bei schwangeren Frauen mit einer milden Hyperphenylalaninämie und Phe-Konzentrationen im Blut bis 6 mg/dl (360 µmol/l) ist eine „Nicht-Behandlung“ sicher, d.h. die Kinder haben eine der Normalbevölkerung vergleichbare Entwicklung (Levy et al 2003; Waisbren and Azen 2003). Durch den diaplazentaren Aminosäuren-Transport ist die Phe-Konzentration im fetalen Blut im Vergleich zur mütterlichen Konzentration ca. 1,5 -fach höher, d.h. Phe-Konzentrationen > 6 mg/dl (> 360 µmol/l) bis 10 mg/dl (600 µmol/l) der Mutter erreichen bzw. überschreiten die kritische Phe-Konzentration von 10 mg/dl (600 µmol/l) im fetalen Blut (Galan et al 2009). Daher sollen Frauen mit Phe-Konzentrationen im Blut > 6 mg/dl (> 360 µmol/l) im Falle einer Schwangerschaft behandelt werden. Das heißt, auch Frauen mit einer milden Hyperphenylalaninämie, die bisher keine Behandlung erhalten haben, sollen im Falle einer Schwangerschaft behandelt werden. Eine Therapie wird schwangeren Frauen mit Phe-Konzentrationen im Blut ≤ 6 mg/dl (≤ 360 µmol/l) nicht empfohlen.

Empfehlung 42: Frauen mit Phe-Konzentrationen im Blut > 6 mg/dl (> 360 µmol/l) sollen im Falle einer Schwangerschaft behandelt werden. Bei unbehandelten Frauen mit Phe-Konzentrationen im Blut ≤ 6 mg/dl (≤ 360 µmol/l) soll in der Schwangerschaft keine Therapie erfolgen.	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2++
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Sehr gut durchgeführte Studien an großen Stichproben zeigen übereinstimmend und eindeutig die Notwendigkeit einer mütterlichen Blutphenylalanineinstellung ≤ 6 mg/dl (360 µmol/l) zur Verhinderung von Fehlbildungen und Beeinträchtigungen der körperlichen und intellektuellen Entwicklung. Diese Empfehlung stimmt mit der ersten Version dieser Leitlinie (AWMF-Leitlinie 027/002 1997_2000) sowie weitgehend mit internationalen Empfehlungen überein (Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria 1993a; Ballhausen et al 2006; Vockley et al 2014; Inwood et al 2015; Van Wegberg et al 2017; Haute Autorité De Santé 2018). Kinder von unbehandelten Müttern mit milder Hyperphenylalaninämie ≤ 6 mg/dl (360 µmol/l) zeigen optimale Geburts- und Entwicklungsparameter. Mütter mit MHP und Phe-Konzentrationen zwischen >6 und 10 mg/dl (>360 bis 600 µmol/l) müssen behandelt werden, da ansonsten bei ihren Kindern Beeinträchtigungen der körperlichen und intellektuellen Entwicklung zu erwarten sind. <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

9.2 Zielbereich für die Phe-Konzentration im Blut der Mutter

In der amerikanischen MPKUS-Verbundstudie (MPKUCS) wurde gezeigt, dass Phe-Konzentrationen > 6 mg/dl (> 360 µmol/l) im Blut der Mutter mit negativen Ergebnissen des Kindes (Dysmorphien und Organfehlbildungen, anthropometrische Geburtsparameter, intellektuelle Entwicklung im Kindesalter) assoziiert sind (Koch et al 2003; Waisbren and Azen 2003; Widaman and Azen 2003). Es besteht ein signifikanter Zusammenhang von Phe-Konzentrationen > 6 mg/dl (> 360 µmol/l) mit niedrigem Geburtsgewicht und -länge, Mikrozephalie und einem erniedrigten IQ der Kinder. Daten zu unterschiedlichen oberen Phe-Grenzwerten (4 bzw. 5 mg/dl) zeigen keine eindeutigen Unterschiede bezüglich anthropometrischer Maße bei Geburt und der Entwicklung (Maillot et al 2008; Teissier et al 2012). Die Obergrenze der Phe-Konzentration im Blut während einer Schwangerschaft soll daher bei 6 mg/dl (360 µmol/l) liegen.

Da Phe-Konzentrationen im Blut der Schwangeren von < 2 mg/dl (120 µmol/l) vermehrt zu einer intrauterinen Wachstumsretardierung führen können (Koch et al 2003; Teissier et al 2012), ist es wichtig, während der Schwangerschaft auf den steigenden Proteinbedarf und die steigende Phenylalanintoleranz zu achten. Die **Untergrenze** der Phe-Konzentration im Blut **soll** während einer Schwangerschaft bei 2 mg/dl (120 µmol/l) liegen. Diese Leitlinie schließt sich

damit den Empfehlungen der amerikanischen Leitlinie (Vockley et al 2014) sowie den europäischen Empfehlungen (van Wegberg 2016) an.

Empfehlung 43: Die Phe-Konzentration im Blut soll während der gesamten Schwangerschaft zwischen 2 und 6 mg/dl (120 und 360 µmol/l) liegen.	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2++; 2+
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Sehr gut durchgeführte Studien an großen Stichproben zeigen übereinstimmend und eindeutig die Notwendigkeit einer mütterlichen Blutphenylalanineinstellung ≤ 6 mg/dl (360 µmol/l). Diese Empfehlung stimmt mit der ersten Version dieser Leitlinie (AWMF-Leitlinie 027/002 1997_2000) sowie weitgehend mit allen publizierten internationalen Empfehlungen überein (Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria 1993a; Ballhausen et al 2006; Burton et al 2007; Inwood et al 2015; Van Wegberg et al 2017; Haute Autorité De Santé 2018) (Siehe auch Teil A, Tabelle I). Bezüglich der unteren Empfehlungsgrenze besteht zwar eine geringere Übereinstimmung, aber die Untergrenze von 1 mg/dl (60 µmol/l) kann auch akzeptiert werden sofern das Monitoring der Phe-Konzentrationen entsprechend der Empfehlung 41.1, d.h. mindestens wöchentlich erfolgt. <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

9.3 Behandlung schwangerer Frauen

9.3.1 Wann soll die Behandlung begonnen werden?

Bei Behandlungsbeginn vor Konzeption ist ein höherer Anteil von Phe-Konzentrationen im Zielbereich während der Schwangerschaft zu erwarten. Empirische Befunde zeigen allerdings auch (Koch et al 2003; Waisbren and Azen 2003), dass bei Erreichung des Zielbereichs der Phe-Konzentrationen bis zur 10. Schwangerschaftswoche das Ergebnis der Kinder im Vergleich zur Normalbevölkerung und damit auch einem präkonzeptionellen Behandlungsbeginn vergleichbar ist.

Grundsätzlich soll ein präkonzeptioneller Behandlungsbeginn und folglich eine geplante Schwangerschaft angestrebt werden. Bei einer ungeplant eingetretenen Schwangerschaft soll die Behandlung nach positivem Schwangerschaftstest umgehend aufgenommen werden.

Empfehlung 44: Die Behandlung zur Erreichung von Blut-Phe-Konzentrationen im Zielbereich soll präkonzeptionell begonnen werden.	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	1+, 2++, 2+
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades	

Auch wenn nicht alle Studien die Notwendigkeit einer präkonzeptionellen Erreichung der Phenylalaninkonzentration im Zielbereich (siehe Empfehlung 43) eindeutig belegen können, zeigen sowohl die Wirkungsbeziehungen relevanter Ergebnisparameter (Daten zur anthropometrischen und intellektuellen Entwicklung) mit dem Zeitpunkt der Zielerreichung (prä- vs. postkonventionell) als auch zur Höhe der Phenylalaninkonzentration entsprechende Gradienten, aus denen sich zusammen mit aussagekräftigen Studien die strenge Empfehlung einer präkonzeptionellen Zielerreichung ableiten lässt.

Die Maternale PKU-Verbundstudie konnte nicht schlüssig belegen, dass eine Behandlung vor Empfängnis einer Zielerreichung in den ersten 8 bis 10 Schwangerschaftswochen überlegen ist. Dies könnte jedoch daran liegen, dass in dieser Studie einzelne Messergebnisse über der Empfehlungsgrenze ausreichend waren, die Einstellung für den gesamten Zeitraum als außerhalb des Zielbereichs zu definieren, obwohl die durchschnittliche Einstellung besser war (Koch et al. 2003). Zudem setzt die Zielerreichung innerhalb der ersten 10 Schwangerschaftswochen die frühe diagnostische Sicherung der Schwangerschaft und eine unmittelbar erfolgende Absenkung der Blut-Phenylalaninkonzentration voraus und stellt daher keine sichere Strategie dar.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

9.3.2 Behandlungsablauf

Die Betreuung von Schwangeren mit PKU soll nur von Stoffwechselspezialisten in Zusammenarbeit mit einer Fachkraft für Ernährungstherapie durchgeführt werden. Die Zusammenarbeit mit den Kollegen der Geburtshilfe ist anzustreben. Tabelle 8 enthält alle wichtigen Behandlungsaspekte vor und während einer Schwangerschaft. Sobald Kinderwunsch besteht, soll eine Vorstellung in der Stoffwechselambulanz erfolgen.

Empfehlung 45: Maßnahmen vor der Schwangerschaft:

45.1: Bei konkretem Schwangerschaftswunsch **soll** zur Planung der Schwangerschaft in der Stoffwechselambulanz eine Vorstellung zur ausführlichen Ernährungsberatung erfolgen.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2++; 4; logisch notwendig
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Präkonzeptionelle Beratung zum präkonzeptionellen Lebensstil und zur Ernährung während der Schwangerschaft wird für alle Frauen/Paare mit Kinderwunsch empfohlen. Bei Frauen mit Phenylketonurie kommt der Ernährungsberatung angesichts des Risikos für ein Maternales PKU-Syndrom (MPKUS) sowie der Ernährungsform einer balanzierten eiweißarmen Diät besondere Bedeutung zu.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

Tabelle 8: Wichtige Aspekte während einzelner Phasen einer Schwangerschaft

1. Vor der Schwangerschaft	
Präkonzeptionelle Vorstellung in der Stoffwechselambulanz	Folgende Themen sollen angesprochen bzw. behandelt werden: - nochmalige Aufklärung über maternales PKU-Syndrom - Vorgabe des Phenylalanin-Zielbereichs im Plasma (2-6 mg/dl; 120-360 µmol/l) - Erklärung des Monitorings der Phe-Konzentrationen im Blut - Erklärung des präkonzeptionellen Trainings der Ernährungstherapie - Beratung zur Ernährungstherapie durch Fachkraft für Ernährungstherapie - Bestimmung folgender Laborwerte: Blutbild, Ferritin, Folsäure, Vitamin B₁₂ (Holotranscobalamin), Aminosäuren im Plasma - Folsäuresupplementation (400 µg/Tag), mind. bis zum Ende des 1. Trimesters
präkonzeptionelles Training der Ernährungstherapie	- Ggf. Wiederaufnahme der phenylalanin- bzw. proteinreduzierten Ernährungstherapie mit Einnahme einer phenylalaninfreien Aminosäurenmischung - tägliche Phenylalaninzufuhr orientiert an Empfehlungen für das 1. Trimester - Bestimmungen der Phe-Konzentrationen im Blut: 1-2 x wöchentlich - Zielbereich der Phe-Konzentrationen im Blut: 2-6 mg/dl (120-360 µmol/l) - Dauer: mindestens 4 Wochen - Das Training gilt als erfolgreich absolviert, wenn bei mindestens 3 aufeinander folgenden Messungen die Phe-Konzentrationen im Blut im Zielbereich liegen.
Präkonzeptioneller Beginn der Behandlung	
Beendigung der Kontrazeption	- Beendigung der Kontrazeption bei Phe-Konzentrationen im Blut bei mindestens 3 Folgemessungen in einem Mindestzeitraum von 2 Wochen im Zielbereich
2. Während der Schwangerschaft	
Art und Häufigkeit der Phenylalaninmessung im Blut	- Kapilläre Blutentnahme - Mindestens wöchentliche Bestimmung der Phe-Konzentration im Blut - häufigere Bestimmungen bei: Phe-Konzentrationen außerhalb des Zielbereichs, im Krankheitsfall, schwangerschaftsbedingtem Erbrechen (Hyperemesis gravidarum)
Häufigkeit Ambulanzvorstellungen	- Einmal pro Trimenon (10.-12. SSW, 20.-22. SSW, 32.-34. SSW) - erhöhte Frequenz bei wiederholten Phe-Konzentrationen im Blut außerhalb des Zielbereiches, insbesondere bei fehlender Erklärung
Inhalte Ambulanzvorstellungen	- Anamnese über Schwangerschaftsverlauf - Gewichtsbestimmung und Prüfung adäquater Gewichtszunahme - Beratung zur Ernährungstherapie (Anpassung der Phenylalanin-/Gesamtprotein-Zufuhr, Kontrolle der Energiezufuhr) - Bestimmung von Laborwerten bei klinischer Indikation
Sonographie	- nach den regulären landesspezifischen Vorgaben wie bei stoffwechselgesunden Frauen
Akutinterventionen	Bei ungeplanter Schwangerschaft: - kurzfristige Vorstellung in der Stoffwechselambulanz - Themen siehe präkonzeptionellen Vorstellung in der Stoffwechselambulanz Bei wiederholten Phe-Konzentrationen außerhalb des Zielbereiches: - zusätzliche Vorstellung in der Stoffwechselambulanz zur nochmaligen ausführlichen Schulung und Optimierung der Ernährungstherapie - Erwägung einer stationären Aufnahme zur intensiven Schulung der Ernährungstherapie Bei Hyperemesis gravidarum: - großzügige Verwendung antiemetischer Medikamente - insbesondere im 1. Trimenon Erwägung stationärer Aufnahme zur teilparenteralen Ernährung
3. Nach der Schwangerschaft	
Stillen	- Stoffwechselgesunde Kinder können ohne Einschränkung gestillt werden
Ernährung der Mutter	- entsprechend den Empfehlungen der Ernährung bzw. des Zielbereiches der Phe-Konzentration im Blut im Erwachsenenalter - Stillende Mutter • Energie: +500 kcal/Tag bei ausschließlicher Stillen während der ersten 4 bis 6 Monate • Protein: 1,5 g/kg KG/Tag (90 g/Tag)
Nachuntersuchung des Kindes	- Echokardiographie neonatal bei <u>allen</u> Kindern (Ausschluss Vitium cordis) - Erwägen von Monitoring der Entwicklung und des Verhaltens ergänzend zu den regelhaften Vorsorgeuntersuchungen

Empfehlung 45: Maßnahmen <u>vor</u> der Schwangerschaft: 45.2: Es soll ein präkonzeptionelles Ernährungstraining erfolgen.	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2++, 4, logisch notwendig
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Die Folgen einer unzureichenden Behandlung während der Schwangerschaft sind für das Kind gravierend und irreversibel. Sowohl die Phenylalaninkonzentration als auch die Proteinzufuhr (natürliches Protein + Aminosäurenmischung), Quantität und Qualität der Versorgung mit Vitaminen, Mineralien und Spurenelementen sowie die ausreichende Gewichtszunahme im Verlauf der Schwangerschaft bestimmen das Ergebnis der Schwangerschaft. Die Ernährung während der Schwangerschaft stellt im Vergleich zur PKU-Behandlung ohne Schwangerschaft Anforderungen, die ohne gesonderte Schulung und Training kaum zu erfüllen sind. Eine angeleitete Vorbereitung ist daher eine sachliche und logische Voraussetzung für eine adäquate Behandlung. <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

Empfehlung 45: Maßnahmen <u>vor</u> der Schwangerschaft: 45.3: Folsäure- und DHA-Supplementation soll wie bei Stoffwechselgesunden erfolgen.	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2++
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Unzureichende Versorgung einer Schwangeren mit Folsäure und/oder DHA stellt ein allgemeines, klinisch bedeutsames Risiko für die intrauterine Entwicklung des Kindes dar. Die Supplementierung und deren Monitoring, ist Bestandteil evidenzbasierter Empfehlungen für die Ernährung vor und während der Schwangerschaft und soll in der Regel auch zusätzlich zu evtl. in Aminosäurenprodukten enthaltenen Ergänzungen erfolgen. <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

Empfehlung 46: Maßnahmen während der Schwangerschaft:

46.1: Laborbestimmungen der Phe-Konzentrationen im Blut **sollen** während der Schwangerschaft mindestens wöchentlich und unter Berücksichtigung des individuellen Verlaufs erfolgen.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2++, 2+, 4; logisch notwendig
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	93 % Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Die Risiken für die intrauterine Entwicklung: Beeinflussung der Hirnentwicklung, Mikrozephalie, angeborene Herzfehler, intrauterine Wachstumsretardierung, sind einerseits zu niedrige bzw. zu hohe mütterliche Phenylalaninkonzentrationen und andererseits mangelhafte Ernährung und Nährstoffversorgung verbunden mit unzureichender Gewichtszunahme. Mit schwangerschaftsbedingten Ernährungsanpassung im Verlauf ändert sich auch die Phenylalaninzufuhr und damit die Notwendigkeit der Blut-Monitoring. Der enge Zielbereich für die Blut-Phenylalaninkonzentration während der Schwangerschaft (120-360 µmol/l bzw. 2-6 mg/dl) (siehe **Empfehlung 43**) erfordert daher logisch und praktisch einen engen Zeitplan (siehe **Empfehlung 35**).

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

Empfehlung 46: Maßnahmen während der Schwangerschaft:

46.2: Vorstellungen der Schwangeren in der Stoffwechselambulanz **sollen** mindestens einmal pro Trimester erfolgen.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2+, 4, Mutterschaftsrichtlinie
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	93 % Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Entsprechend der Mutterschaftsrichtlinie haben Schwangerschaften bei PKU einen erhöhten Überwachungsbedarf. Das intrauterine Wachstum des Kindes erfordert eine adäquate Gewichtszunahme (10-16 kg, siehe Empfehlung 46.1) und damit verbunden eine sorgfältige Anpassung der Ernährung, einschließlich der Phenylalaninzufuhr. Diese steigt im 2. und 3. Trimester bedeutsam an, weshalb auch die Eiweißzufuhr angepasst werden muss.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

Empfehlung 47: Maßnahmen <u>nach</u> der Schwangerschaft:	
47.1. Stillen soll bei stoffwechselgesunden Kindern uneingeschränkt unterstützt werden.	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	3, 4
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Kinder von Müttern mit PKU sind obligat heterozygot. Heterozygote Menschen haben zwar eine leicht reduzierte PAH-Aktivität, sind aber in der Lage erhöhte Phenylalaninmengen normal zu verstoffwechseln. Einzelfallberichte mit hoher Studienqualität zeigen zwar deutlich erhöhte Konzentrationen freien Phenylalanins in der Muttermilch, jedoch liegt der im Protein gebundene Phenylalaninanteil im Normbereich. In zwei Fallstudien wurde zuverlässig gezeigt, dass stoffwechselgesunde Kinder von Frauen mit hohen Phe-Konzentrationen im Serum und erhöhten Phe-Konzentrationen in der Muttermilch Serum-Phe-Konzentrationen im Normbereich haben. <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

Empfehlung 47: Maßnahmen <u>nach</u> der Schwangerschaft:	
47.2. Bei allen Neugeborenen soll eine Echokardiographie zum Ausschluss eines kongenitalen Herzfehlers erfolgen.	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2++, 4, Mutterschaftsrichtlinie, Kinderrichtlinie
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	93 % Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Die Basis-Prävalenz für angeborene Herzfehler liegt bei 1:10.000 Babys bzw. 0,01% (Kinderrichtlinie des G-BA). Für unbehandelte Schwangerschaften mit PKU liegt der Schätzwert bei 12%. Bei Schwangerschaften unter Behandlung variieren die Ergebnisse zwischen 0,8, 2,8, 7, 9%. Ein gesicherter Zusammenhang zu Parametern der Behandlungsqualität konnte zwar bislang nicht belegt werden, entsprechend der Mutterschaftsrichtlinie haben Schwangerschaften bei PKU jedoch einen besonderen Überwachungsbedarf da aufgrund der Vorgeschichte im konkreten Einzelfall mit einem erhöhten Risiko für die Gesundheit des Kindes zu rechnen ist. <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

9.3.3 Behandlungsoptionen während der Schwangerschaft

9.3.3.1 Ernährungstherapie

Tabelle 9 stellt die Vorgaben für die Ernährungstherapie dar. Diese Vorgaben orientieren sich an den Empfehlungen des Netzwerks „Gesund ins Leben“ (Koletzko et al 2018) und den Erfah-

rungen der internationalen Studie zum MPKUS (Matalon et al 2003). Mit Ausnahme der Gesamtproteinzufuhr ergeben sich keine Unterschiede zu den Vorgaben für Stoffwechselgesunde. Bezüglich der Proteinvorgabe wird analog der Ernährungstherapie im Kindesalter eine Erhöhung der Proteinzufuhr um 30 % empfohlen. Die tägliche Phenylalaninzufuhr zu Beginn der Ernährungstherapie orientiert sich an der Phenylalanintoleranz der PKU-Patientin in deren Kleinkindesalter. Bis zum Ende der Schwangerschaft kann meist eine Verdreifachung der täglichen Phenylalaninzufuhr realisiert werden. Sollte jedoch der Embryo auch eine PKU haben, sind über den gesamten Verlauf der Schwangerschaft nur geringe Steigerungen der täglichen Phenylalaninzufuhr zu erwarten.

Es stehen verschiedene phenylalaninfreie Aminosäurenmischungen speziell für Schwangere zur Verfügung. Alle auf dem Markt befindlichen Aminosäurenmischungen sind ausreichend mit Tyrosin angereichert. Eine zusätzliche Tyrosinsubstitution ist daher nicht notwendig. Zur Verwendung von phenylalaninarmen Aminosäurenmischungen mit Zusatz von Glykomakropeptiden liegt bisher nur ein positiver Fallbericht vor (Pinto et al 2017). Bei Verwendung dieser Präparate in der Schwangerschaft sollte ihr geringer Phenylalaningehalt in die Berechnungen mit einbezogen werden.

Tabelle 9: Empfehlungen für die Ernährungstherapie während der Schwangerschaft

		1. Trimester	2. Trimester	3. Trimester
Phenylalanin		350 - 500 mg/Tag	350 - 500 mg/Tag	350 - 1000 mg/Tag
		Orientiert an der Phenylalanin-toleranz der Schwangeren im Kleinkindalter	ab ca. 20. SSW: Steigerung der täglichen Phenylalaninzufuhr um 50-100 mg, wenn Phe-Konzentrationen im Blut unter Untergrenze	bis Ende der Schwangerschaft: Verdreifachung der initialen täglichen Phenylalaninzufuhr
Gesamtprotein		1,0 g/kg KG/Tag mind. 65 g/Tag	1,2 g/kg KG/Tag mind. 75 g/Tag	1,3 g/kg KG/Tag mind. 90 g/Tag
Energie (PAL*-Wert=1,6)		2100-2200 kcal/Tag	2400 kcal/Tag	2700 kcal/Tag
Gewichtszunahme	BMI < 18,5 kg/m ²	Insgesamt 0,5-2 kg	0,51 kg/Woche	0,51 kg/Woche
		Insgesamt 12,5-18 kg		
	BMI 18,5-24,9 kg/m ²	Insgesamt 0,5-2 kg	0,42 kg/Woche	0,42 kg/Woche
		Insgesamt 10-16 kg		
	BMI > 25 kg/m ²	Insgesamt 0,5-2 kg	0,28 kg /Woche	0,28 kg /Woche
		Insgesamt 7–11,5 kg		

* Der PAL-Wert (Physical Activity Level) -Wert gibt an, mit welcher Zahl der Grundumsatz multipliziert werden muss, um den gesamten Energiebedarf auszurechnen.

Während der Vorstellungen in der Stoffwechselambulanz sollen neben der Phenylalanin- und Proteinzufuhr auch die Energiezufuhr und das Gewicht dokumentiert werden. Insbesondere

im 1. Trimenon soll auf eine ausreichende Energiezufuhr und Gewichtsentwicklung geachtet werden, da erhöhte Phe-Konzentrationen im Blut auch Ausdruck einer Katabolie sein können.

Empfehlung 48: Die Behandlung der PKU während einer Schwangerschaft soll mit einer Ernährungstherapie erfolgen (s. Tabelle 9).	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	1+, 2++, Fachinformation
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	93 % Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Die Ernährungstherapie zur Vermeidung des maternalen PKU-Syndroms (MPKUS=mentale Retardierung, Mikrozephalie, angeborene Herzdefekte, faziale Dysmorphien) ist eine wissenschaftlich gesicherte und klinisch erprobte Behandlung und deshalb Therapie der ersten Wahl. Zur Behandlung von Schwangeren mit Sapropterin (siehe Empfehlung 50) oder Pegvaliase (siehe Empfehlung 52) liegen bisher nur begrenzte Erfahrungen vor, weshalb die jeweiligen Fachinformationen diese Therapien nicht empfehlen. Angesichts des schwerwiegenden Krankheitsbildes des MPKUS ist der Einsatz dieser Therapien jedoch zu erwägen, wenn der klinische Zustand der Mutter dies erfordert bzw. die Einstellung der Blut-Phe-Konzentration diätetisch nicht erreicht werden kann. Die Maternale PKU-Verbundstudie (Maternal PKU Collaborative Study, MPKUCS; Pediatrics 2003, 112: 1513–1587) erfasste zwischen 1984 und 1992 574 diätetisch behandelte Schwangerschaften in den USA, Kanada und Deutschland (Koch et al. 2003, Widaman und Azen, 2003, Matalon et al. 2003) Von 416 eingeschlossenen Neugeborenen wurden 317 im Alter von 4 Jahren und 289 im Alter von 6 bis 7 Jahren untersucht. Das Design war eine Kohortenstudie mit hoher Studienqualität. Die Mütter hatten klassische bzw. milde PKU oder milde Hyperphenylalaninämie und es wurden Untergruppen mit unterschiedlich ausgeprägten durchschnittlichen Blut-Phe-Konzentrationen in den drei Schwangerschaftstrimestern hinsichtlich des Schwangerschaftsverlaufs und der Entwicklung des Kindes verglichen. Die Ergebnisse zeigen 1.), dass maternale Blut-Phe-Konzentrationen von 120-360 µmol/L (2-6 mg/dl) während der Schwangerschaft mit einer normalen Entwicklung des Kindes einhergehen und 2.), dass der Schwangerschaftsverlauf von Frauen mit Hyperphenylalaninämie mit dem von gesunden Frauen vergleichbar ist, wenn dauerhaft strenge Kontrolle der Blut-Phe-Konzentration vor der Konzeption bzw. während der gesamten Schwangerschaft erreicht wird. Mütter mit einer milden Hyperphenylalaninämie bedürfen keiner Behandlung, da diese die Behandlungskriterien <i>a priori</i> erfüllen (Levy et al. 1994). Ein systematisches Review von 39 Publikationen mit Metaanalyse der Daten von 126 unbehandelten und 70 behandelten Schwangerschaften, davon 30 präkonzeptionell, zeigt keinen Zusammenhang der maternalen Blut-Phe-Konzentration im 1., 2. und 3. Trimester mit den Raten von Aborten und Frühgeburten, jedoch große Effekte für den Zusammenhang der maternalen Blut-Phe-Konzentration mit neonatalen Parametern des auf das Gestationsalter bezogenen Geburtsgewichts, Mikrozephalie, angeborene Herzfehler, faziale Dysmorphien und intellektuelle Entwicklungsstörungen.	

Eine multizentrische Kohortenstudie (Grohmann-Held et al. 2022) zeigt einen deutlichen Zusammenhang zwischen präkonzeptuellem Diättraining und Planung der Schwangerschaft mit präkonzeptioneller Erreichung von maternalen Blut-Phe-Konzentrationen ≤ 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dl) und daraus resultierendem Behandlungserfolg.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

9.3.3.2 Sapropterin dihydrochlorid

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Sapropterin bei Schwangeren mit PKU vor. Aus dem US-amerikanischen Sub-Register PKU MOMS (17 Frauen, 21 Schwangerschaften) (Grange et al 2014) und dem europäischen Register KAMPER (Kuvan® Adult Maternal Paediatric European Registry; 8 Frauen, 8 Schwangerschaften) (Feillet et al 2014; Trefz et al 2015) sowie durch Fallberichte (Koch et al 2005; Koch 2008; Aldámiz-Echevarría et al 2014; Sakamoto et al 2018; Nyuzuki et al 2019) wurde in der Summe von etwa 30 Schwangerschaften berichtet. Die Erfahrungen umfassen die Behandlung mit Tetrahydrobiopterin vor geplanten Schwangerschaften, während der Schwangerschaft und während der Stillphase. Die Mütter bzw. ihre Kinder wurden bis maximal 31 Monate postpartal beobachtet. Die Dosierungen lagen zwischen 3,3-21,0 mg/kg/d mit mittleren Dosierungen von 12 bzw. 15 mg/kg/d. Folgende erwünschte Effekte der Tetrahydrobiopterin-Therapie wurden beschrieben: Absenken der Phe-Konzentration im Blut in den therapeutischen Zielbereich, Stabilisierung der Konzentrationen im angestrebten Bereich und Steigerung der Phenylalanintoleranz. Die Verträglichkeit war insgesamt sehr gut. Es wurden wenige milde unerwünschte Ereignisse berichtet, wovon die Mehrheit nicht als Arzneimittel-induziert gewertet wurde. Als potenziell Arzneimittel-induzierte schwerwiegende Ereignisse wurden mütterlicherseits vorzeitige Wehentätigkeit, Aborte, eine partielle Blasenmole sowie eine Frau mit postpartaler Hämorrhagie bei Uterusatonie beschrieben (Grange et al 2014; Yildiz et al 2017). Die Häufigkeit der Aborte war allerdings im Vergleich zur Normalbevölkerung gleich hoch. Ein Kind hatte eine Gaumenspalte, ein weiteres Kind ein Potter-Syndrom (Frühgeburt von 33 SSW, postnatal verstorben). Beide Erkrankungsbilder wurden nicht in Zusammenhang mit der Tetrahydrobiopterin-Therapie gewertet. Zwei Kinder kamen als Frühgeborene zur Welt (33./35.SSW). Es ergaben sich keine Hinweise auf Entwicklungsstörungen oder andere Nebenwirkungen. Mit hin kann von einem sehr guten Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Effekten ausgegangen werden. Aufgrund der geringen Erfahrung mit der Sapropterin-Therapie von Schwangeren, soll insbesondere bei Frauen mit einer klassischen Phenylketonurie primär eine Ernährungs-Monotherapie durchgeführt werden. Die Anwendung von Tetrahydrobiopterin in der Schwangerschaft sollte nur erfolgen, wenn der Zielbereich der Phe-Konzentration im Blut durch die Ernährungs-Monotherapie nicht erreicht werden kann und eine Responsivität auf Tetrahydrobiopterin nachgewiesen ist. Bei Frauen unter BH_4 -Monotherapie kann aufgrund der Schwierigkeiten in der Umsetzung der proteinreduzierten Ernährungstherapie die Therapie mit Tetrahydrobiopterin im Falle einer Schwangerschaft fortgeführt werden.

Empfehlung 49: Eine Behandlung mit Sapropterin-Dihydrochlorid (Kuvan®) **sollte** erwogen werden, wenn der Zielbereich der Phe-Konzentration im Blut durch die Ernährungs-Monotherapie nicht erreicht werden kann und eine Responsivität auf Tetrahydrobiopterin (BH₄) nachgewiesen ist.

Empfehlungsgrad	B	Empfehlung
Evidenzgrad	1+, 2++,	Fachinformation
Studienqualität	Hoch	
Klinische Relevanz	Hoch	
Konsensstärke	93 % Konsens	

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Auch unter optimalen Versorgungsbedingungen gelingt es nicht immer, die im Falle einer Schwangerschaft notwendigen Behandlungsmaßnahmen (siehe **Empfehlungen 43 und 44**) zu realisieren. Angesichts des unbestrittenen Risikos für eine Embryo-Fetopathie (Mater-nales PKU-Syndrom) bei mütterlichen Blut-Phe-Konzentrationen über dem Empfehlungsbereich zwischen 120 bis 360 µmol/L (2-6 mg/dl), wird trotz der unklaren Datenlage (siehe Empfehlung 50) die BH₄-Behandlungsoption als Mono- oder Kombinationstherapie empfohlen, wenn mit einer Diätmonotherapie die empfohlenen Blut-Phe-Konzentrationen nicht erreicht werden können und eine Responsivität auf Tetrahydrobiopterin nachgewiesen ist. Dies entspricht auch der für die BH₄-Behandlung relevanten Fachinformation.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

Empfehlung 50: Bei Frauen unter BH₄-Monotherapie **kann** aufgrund der Schwierigkeiten in der Umsetzung der proteinreduzierten Ernährungstherapie die Therapie mit Sapropterin im Falle einer Schwangerschaft fortgeführt werden.

Empfehlungsgrad	O	Offene Empfehlung
Evidenzgrad	2+, 2-, 3	
Studienqualität	Hoch	
Klinische Relevanz	Hoch	
Konsensstärke	93 % Konsens	

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Angesichts des unbestrittenen Risikos für eine Embryo-Fetopathie bei erhöhten mütterlicher Blut-Phe-Konzentrationen wird trotz der unklaren Datenlage die BH₄-Behandlungsoption als Mono- oder Kombinationstherapie empfohlen, wenn mit einer Diätmonotherapie empfohlene Blut-Phe-Konzentrationen nicht erreicht werden können. Dies entspricht auch der für die BH₄-Behandlung relevanten Fachinformation.

In der analysierten Literatur werden 55 Schwangerschaften berichtet: 5 mit BH₄-Monotherapie, 11 mit Kombinationstherapie BH₄ und Diät, bei 39 Schwangerschaften lässt sich die Behandlung nicht eindeutig bestimmen. Die BH₄ Dosis wird mit 40 bis 1000 mg/Tag, bzw. 3-20 mg/kg Körpergewicht und Tag angegeben.

Bis auf eine Ausnahme (Behandlungsversuch einer Frau mit klassischer PKU) wurden Blut-Phe-Konzentrationen im für Schwangerschaften empfohlen Einstellungsbereich (≤ 360 µmol/L; 6 mg/dl) erreicht.

Die Qualität der Berichterstattung zum Verlauf von Schwangerschaft und Geburt ist sehr heterogen und oft lückenhaft bzw. unvollständig. Für Mütter werden insgesamt 17 unerwünschte Ereignisse mit unklarem BH₄-Bezug angegeben: 8 Schwangerschaften mit frühzeitigem Ende bzw. Abort, 1 Blasenmole, 1 fehlende Uterus-kontraktion nach Geburt, 1 vorzeitige Wehen, 1 Übelkeit, 1 Erbrechen, 1 Prädiabetes, 1 Sodbrennen, 1 Gelenk-schmerzen, 1 Verlust des Kurzzeitgedächtnisses. Für 1 Kind wird postpartale Hypophagie als unerwünschtes Ereignis mit unklarem Bezug zur BH₄-Behandlung berichtet. Bis auf ein Kind mit Geburtsgewicht P5, das sich jedoch im Verlauf normalisierte, werden, sofern berichtet, fötale Ultraschallergebnisse, APGAR und anthropometrische Parameter als normal berichtet. Nachverfolgungszeiten, wenn angegeben, schwanken zwischen Neonatalzeit und 4 Jahren.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

9.3.3.3 Große neutrale Aminosäuren (LNAA)

Da große neutrale Aminosäuren für die Behandlung nicht-schwangerer Patientinnen nicht empfohlen werden (siehe Empfehlung 6) und nicht geeignet sind den Zielbereich der Phe-Konzentration während der Schwangerschaft zu erreichen, sollen sie während einer Schwangerschaft nicht zum Einsatz kommen.

Empfehlung 51: Bei der Behandlung während einer Schwangerschaft bei PKU **sollen** große neutrale Aminosäuren (LNAA) **nicht** zum Einsatz kommen.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	Keine biologisch ausreichende Behandlung
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Große neutrale Aminosäuren sind entsprechend der Produktinformation nicht für die Behandlung während einer Schwangerschaft nicht geeignet. In Empfehlung 6 wird der Einsatz großer neutraler Aminosäuren (LNAA) nicht für die Behandlung außerhalb der Schwangerschaft empfohlen, da die Ergebnisse einer oralen Gabe von LNAA sowohl hinsichtlich der Senkung der Konzentration im Blut/Plasma als auch im Gehirn uneinheitlich und widersprüchlich sind und ein Vorteil gegenüber einer vollwertigen Aminosäurenmischung nicht nachgewiesen ist. Mit der Gabe von LNAA sind Blut-Phenylalaninkonzentrationen im Zielbereich für Schwangerschaften (120-360 µmol/l bzw, 2-6 mg/dl; siehe **Empfehlung 43**) aus biologischen Gründen nicht erreichbar.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

9.3.3.4 Pegvaliase

Zur Verwendung von Pegvaliase während der Schwangerschaft sowie bei stillenden Müttern liegen keine Erfahrungen vor. In tierexperimentellen Studien zeigte sich eine maternale Reproduktionstoxizität, die mit erniedrigten Phe-Konzentrationen im Blut, die unter den Normalwerten lagen, einherging (European Medicines Agency 2019). Auch in der von der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) zur Verfügung gestellten Fachinformation zu Palynziq® (Wirkstoff: Pegvaliase) wird eine Verwendung bei schwangeren Frauen nicht empfohlen, es sei denn alle alternativen Behandlungsformen sind ausgeschöpft.

Empfehlung 52: Eine Behandlung mit Pegvaliase während der Schwangerschaft **soll nicht** durchgeführt werden. Ausnahmen **sollen** nur in Einzelfallentscheidungen gemacht werden, wenn dies der klinische Zustand der Mutter erfordert und alle alternativen Strategien zur Einstellung der Phe-Konzentration nicht zum Erfolg geführt haben.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
------------------------	---------------------------------

Evidenzgrad	2++, 3, Daten der Zulassung
--------------------	------------------------------------

Studienqualität	Hoch
------------------------	-------------

Klinische Relevanz	Hoch
---------------------------	-------------

Konsensstärke	100 % Starker Konsens
----------------------	------------------------------

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Es existiert keine belastbare Datenlage zur Beurteilung der Verwendung von Pegvaliase im Falle einer Schwangerschaft. Die Zulassung empfiehlt keine Verwendung, es sei denn der klinische Zustand der Mutter erfordert eine Behandlung und alternative Strategien zur Einstellung der Blut-Phenylalaninkonzentration in der Zielbereich für Schwangerschaften sind ausgeschöpft.

In Tierstudien wurden eine verringerte Implantationsrate, kleinere Wurfgrößen, geringere Fetalgewichte und vermehrte Veränderungen an den Feten, Zunahme von Aborten, fetalen Missbildungen und embryonaler bzw. fetaler Sterblichkeit beobachtet. Allerdings wurde etwa das 5-Fache der maximal für Menschen empfohlenen Dosis verwendet (Tiere 5 mg/kg/Tag vs. maximale Dosis für Menschen=60 mg/Tag). Auch gibt es Hinweise, dass das mütterliche PKU-Syndrom bei Mäusen deutliche schwerwiegender ist als beim Menschen. Eine Fallserie von 12 Schwangerschaften von Frauen, die bereits vor der Schwangerschaft mit Pegvaliase behandelt wurden, zeigen normale APGAR-Werte, keine Fehlbildungen und bezogen auf das Gestationsalter normale Kennwerte für Gewicht, Länge und Kopfumfang, jedoch eine dreifache erhöhte Rate von Frühgeburten.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

9.4 Ausbleiben einer Schwangerschaft/Infertilität

Entsprechend der Definition der WHO gilt ein Paar als steril, wenn die Frau innerhalb eines Jahres mit regelmäßigem, ungeschütztem Geschlechtsverkehr nicht schwanger wird (Zegers-Hochschild et al 2009). In Anbetracht der Herausforderungen der täglichen Umsetzung der Ernährungstherapie sollte bereits 6 Monate nach dem Absetzen der Kontrazeption und Ausbleiben einer Schwangerschaft ein Reproduktionsmediziner (Gynäkologe mit Schwerpunkt Reproduktionsmedizin/Kinderwunschzentrum) aufgesucht werden.

Empfehlung 53: Bei Ausbleiben der Schwangerschaft nach mindestens sechs Monaten regelmäßigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr **sollte** eine Kinderwunschberatung empfohlen werden.

Empfehlungsgrad	B Empfehlung
------------------------	--------------------------

Evidenzgrad	4
--------------------	----------

Studienqualität	Hoch
------------------------	-------------

Klinische Relevanz	Hoch
---------------------------	-------------

Konsensstärke	100 % Konsens
----------------------	----------------------

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Bei Kinderwunsch einer Frau mit PKU wird das präkonzeptionelle Erreichen einer stabilen Blut-Phenylalaninkonzentration zwischen 120 und 360 µmol/l (2-6- mg/dl) empfohlen (siehe **Empfehlungen 43 und 44**).

In einer mulizentrischen Kohortenstudie haben dieses Ziel 75% (63/85) der Teilnehmerinnen erreicht. Der Mittelwert des Zeitpunkts der Zielerreichung lag bei -16 Wochen präkonzeptionell (3,7 Monate), mit einer Variationsbreite von 0 bis -112 Wochen (=26 Wochen). Infertilität ist definiert als das Ausbleiben der Schwangerschaft trotz regelmäßigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr über einen Zeitraum von 12 Monaten, bei Paaren über 35 Jahren wegen altersbedingter Reduktion der Fertilität nach 6 Monaten. Bei ca. 80% der Paare tritt eine Schwangerschaft bei. Bei ca. 5-15% der Paare ist eine weiterführende Diagnostik notwendig.

Angesichts des sehr niedrigen und engen Zielkorridors sollte die Wartezeit bis zur weiterführenden Diagnostik auf 6 Monate verkürzt werden.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

10 VERSORGUNGSABLAUF Schritt 10: Behandlung im Erwachsenenalter

10.1 Transition und Transfer in die Erwachsenenmedizin

Transition (Wechsel in die Rolle des erwachsenen Patienten) und **Transfer** (Wechsel des Patienten in eine andere Versorgungseinrichtung) sollten schon während des Diagnoseeröffnungsgesprächs erwähnt werden. Weiter sollte vorbereitend zu regelmäßigen Zeitpunkten (z.B. ab dem 14. Lebensjahr) die Transition auch während der ambulanten Verlaufsuntersuchungen thematisiert werden. Transition und Transfer sollten nach einem standardisierten Modell erfolgen, das eine Transitionsepikrise beinhaltet (Grasemann et al 2020; AWMF-Leitlinie 186/001 2021). Eine Kontaktaufnahme mit einer Erwachsenenambulanz für angeborene Stoffwechselkrankheiten sollte frühzeitig und zum vorgesehenen Zeitpunkt eine gemeinsame Vorstellung erfolgen. Der **Transfer** in die Erwachsenenmedizin sollte, wenn möglich mit Vollendung des 18. Lebensjahres stattfinden. Ist die Möglichkeit einer Betreuung durch einen Erwachsenenmediziner bzw. einer Erwachsenenstoffwechselambulanz nicht gegeben, sollen die Patienten weiterhin im bisherigen Behandlungszentrum betreut werden.

Empfehlung 54: Mit Erreichen des Jugendalters (14. Lebensjahr) **sollte**, abhängig von den existierenden Versorgungsstrukturen, eine Transition und Transfer in die Erwachsenenmedizin thematisiert werden. Der Transfer **sollte** mit Vollendung des 18. Lebensjahres erfolgen.

Empfehlungsgrad	B	Empfehlung
Evidenzgrad	2++	4 AWMF-S3-Leitlinie, Sachverständigenrat
Studienqualität	Hoch	
Klinische Relevanz	Hoch	
Konsensstärke	79 %	Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Die Phenylketonurie erfordert wie alle chronischen Krankheiten eine lebenslange Behandlung bzw. Versorgung. Da die Behandlung in der Pädiatrie in der Regel mit dem 18. Lebensjahr, d.h. mit Erreichen der Volljährigkeit endet, ist ein Übergang in die Erwachsenenmedizin unumgänglich. Bei einem unregulierten Übergang kann der Anschluss notwendiger Spe-

zialversorgung verbunden mit der Gefahr der Unterversorgung verlorengehen. Jugendliche Patienten mit chronischen Krankheiten haben in erheblichem Ausmaß Defizite krankheitsspezifischen Wissens sowie Bedarf genetischer und sozialrechtlicher Beratung. Das Ziel des informierten, selbstbestimmten Patienten erfordert daher systematische Schulung. Ein erfolgreicher Transfer ist jedoch an das Vorhandensein für den Patienten erreichbarer adäquater, spezialisierter Versorgungsstrukturen in der Erwachsenenmedizin geknüpft; wo dies nicht gegeben ist, sollte eine Weiterbetreuung in der Pädiatrie ermöglicht werden.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

10.2 Behandlungsentscheidung

Die Behandlung soll nach Transition und Transfer in die Erwachsenenmedizin fortgesetzt werden. Die aktuelle Behandlung und Therapieeffekte sollten gemeinsam vom bisherigen und zukünftigen Behandlungsteam beurteilt werden (Burlina et al 2019; Leuzzi et al 2019), unter anderem sollte die Phe-Toleranz, die aktuelle Phe-Zufuhr sowie die Einnahme der Phe-freien ASM im Rahmen der Übergabe sowie bereits vorhandene Komplikationen dokumentiert werden.

Die Prinzipien der Behandlung sind im Kapitel 4.1.1 der Leitlinie detailliert beschrieben. Kurz zusammengefasst stehen derzeit folgende Therapieoptionen zur Verfügung:

1. bilanzierte phenylalaninreduzierte Ernährung mit Aminosäurenmischung als Monotherapie
2. BH₄ als Monotherapie
3. bilanzierte phenylalaninreduzierte Ernährung mit Aminosäurenmischung und BH₄ als Kombinationstherapie
4. Enzymtherapie mit Pegvaliase

Empfehlung 55: Erwachsene **sollen** individuell über Behandlungsindikation und mögliche Behandlungsformen der Phenylketonurie im Erwachsenenalter informiert werden, und es **soll** entsprechend den **Empfehlungen 6, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4 und 17.5, 17.6, 18** und **Statement 2** die Art der Behandlung bestimmt werden.

Empfehlungsgrad	A	Starke Empfehlung
------------------------	----------	--------------------------

Evidenzgrad	2++
--------------------	------------

Studienqualität	Hoch
------------------------	-------------

Klinische Relevanz	Hoch
---------------------------	-------------

Konsensstärke	100 % Starker Konsens
----------------------	------------------------------

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Das Ziel des informierten, selbstbestimmten Patienten erfordert systematische Information. Hochwertige systematische Übersichtsarbeiten zeigen für die Phenylalaninkonzentration ab der zweiten Lebensdekade nur eine geringe Vorhersagekraft für klinisch relevante Parameter neurologischer und intellektueller Funktionen sowie eine ausgeprägte Variabilität der individuellen Vulnerabilität. Die zur Verfügung stehenden diätetischen und pharmakologischen Behandlungsmethoden und die damit verbundenen Anforderungen bedürfen einer ausführlichen Unterrichtung.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

10.3 Behandlung im Erwachsenenalter

Das Therapieziel im Erwachsenenalter besteht in der Sicherstellung einer altersgerechten Ernährung inkl. bedarfsdeckender Nährstoffzufuhr, Erhaltung des neurologischen und intellektuellen Funktionsniveaus sowie Vermeidung und bei Bedarf Diagnostik und Behandlung von eventuellen Spätkomplikationen.

Die Betreuung durch Erwachsenenmediziner ist im Vergleich zur Betreuung in der Pädiatrie durch mehr Eigenverantwortung geprägt. Es **sollten** nach Aufklärung über Nutzen und Risiko (Hoeks et al 2009; Trefz et al 2011; Burlina et al 2019; Leuzzi et al 2019) für folgende Parameter individualisierte Therapieziele vereinbart werden:

1. Zielbereiche und Toleranzbereiche für Phe-Konzentrationen im Blut
siehe Empfehlung 17
2. Nährstoffzufuhr und Einnahme der Aminosäurenmischung – Präparate, Frequenz, Dosis;
siehe Empfehlungen 21, 22, 24
3. Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen (klinisch und laborchemisch);
siehe Tabelle 7, Kapitel 5.1

Empfehlung 56: Nach ausführlicher Information über Nutzen und Risiken **sollen** mit erwachsenen Patienten Vereinbarungen über die Durchführung der Behandlung und deren Monitoring getroffen werden.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
------------------------	---------------------------------

Evidenzgrad	2++, 2+, 4
--------------------	-------------------

Studienqualität	Hoch
------------------------	-------------

Klinische Relevanz	Hoch
---------------------------	-------------

Konsensstärke	100 % Starker Konsens
----------------------	------------------------------

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Die Information und Kommunikation zur Behandlung wird von Patientenorganisationen und Stoffwechselexperten auch im Erwachsenenalter als wichtig eingestuft. Das Behandlungsergebnis von Patienten unterschiedlicher Behandlungsqualität und -Quantität ist unterschiedlich. Auch Patienten mit gelockerter Behandlung können valide sehr gute Leistungen und Funktionalität zeigen, gleichzeitig besteht ein geringes Risiko für die Entwicklung schwerer neurologischer Symptome im Erwachsenenalter, weshalb die Behandlung individualisiert erfolgen soll. Besondere Beachtung sollte die Tatsache finden, dass im Erwachsenenalter ein hoher Prozentsatz von Patienten nicht mehr an ein Stoffwechselzentrum angebunden ist.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

10.4 Maßnahmen bei Behandlungsbeendigung

Erwachsenen Patienten, die ihre Behandlung beenden, sollen zur Vermeidung einer unzureichenden Nährstoffzufuhr (Schulz and Bremer 1995; Porta et al 2011; Singh et al 2014) eine Ernährungsberatung erhalten.

Empfehlung 57: Erwachsene, die im Kindes- und Jugendalter behandelt wurden, aber im Erwachsenenalter keine Therapie wünschen, sollen eine Ernährungsberatung erhalten und nach einem individuell zu vereinbarenden Zeitplan beobachtet werden.	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2++, 2+, 4
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Aufgrund des unbekannten Risikos für Spätschaden sollen auch Menschen, die im Erwachsenenalter keine Behandlung wünschen an ein Stoffwechselzentrum angebunden bleiben. Zwar können auch Patienten mit gelockerter Behandlung sehr gute Leistungen und Funktionalität zeigen, gleichzeitig besteht jedoch ein geringes Risiko für die Entwicklung schwerer neurologischer Symptome im Erwachsenenalter. Aufgrund früherer Ernährungsgewohnheiten kann bei Beendigung der Behandlung die Ernährung inadäquat sein. Besondere Beachtung sollte die Tatsache finden, dass im Erwachsenenalter ein hoher Prozentsatz von Patienten den Kontakt zu einem Stoffwechselzentrum abbricht. <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

10.4.1 Spät diagnostizierte bzw. spät behandelte Patienten mit PKU

Obwohl eine nach dem ersten Lebensjahr beginnende Behandlung strukturelle neurologische Schäden und eine damit verbundene Behinderung nicht rückgängig machen kann (Grosse 2010), kann die Absenkung der Phe-Konzentration im Blut zu einer deutlichen Reduktion von Verhaltensauffälligkeiten, Verbesserung des emotionalen Befindens sowie der Führung des Patienten im Alltag beitragen (Lee et al 2009).

Empfehlung 58: Spätbehandelte Patienten sollen gemeinsam mit ihren Sorgeberechtigten, ihrem Vormund oder ihrem/ihrer Betreuer*Innen im Rahmen eines Diagnoseeröffnungsgesprächs zur Krankheit und Therapiezielen aufgeklärt werden.	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	1+, 2++, 2+, 3
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	86 % Konsens
Ohne Aufklärung und Information der Eltern/Patienten im Rahmen des Erstkontakts sind diagnostische und therapeutische Maßnahmen nicht möglich. Eltern und Patienten erwarten vor, während und nach diagnostischen Schritten, über Therapieoptionen und Prognosen informiert zu werden. Vorliegende Daten belegen gut, dass in der Mehrzahl der Fälle die klinischen Erfolge eines späten Behandlungsbeginns eher moderat sind, die Variabilität von Einzelfällen ist jedoch groß, aber nicht voraussagbar.	

Späterkannte Menschen mit hohen Phenylalaninkonzentrationen, aber normaler intellektueller Entwicklung, können milde neurologische/psychologisch-psychiatrische Auffälligkeiten zeigen.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

11 Sozialrechtliche Beratung

Bereits im Rahmen des Erstgesprächs (siehe Kapitel 1.1 und 3.4) 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 zeitnah erfolgen. Bei Bedarf sollen Patienten und ihre Familien auch bei Antragstellungen auf Leistungen der verschiedenen Sozialgesetzbücher (z.B. SGB I, V, IX, XI) unterstützt werden.

Empfehlung 59: Sozialrechtliche Beratungen **sollen** durch eine mit der Rechtslage chronisch kranker Menschen vertrauten Fachkraft für Sozialarbeit bzw. Sozialpädagogik zeitnah erfolgen. Bei Bedarf **sollten** Patienten und ihre Familien auch bei Antragsstellungen unterstützt werden.

Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	Rechtlich reguliert, logisch notwendig
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Menschen mit chronischen Krankheiten wie der durch Phenylalaninhydroxylasemangel bedingten Hyperphenylalaninämie (HPA)/Phenylketonurie (PKU) stehen in den D-A-CH-Ländern unterschiedliche finanzielle und materielle Unterstützungen zu, deren Kenntnis ohne fachkundige Information nicht vorausgesetzt werden kann.

Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.

12 Patientenperspektive

Für Patienten sind unterschiedliche Antworten auf gleiche Fragestellungen in der Regel schwer nachvollziehbar, sie erwarten einheitliche Behandlungsempfehlungen (Hagedorn et al 2013). Der in der Einleitung dargestellte Vergleich publizierter Leitlinien zeigt jedoch, dass hinsichtlich der beiden zentralen Fragestellungen kein Konsens besteht:

1. Ab welcher Konzentration von Phenylalanin im Blut ist eine Behandlung notwendig?
2. Zwischen welchen Unter- und Obergrenzen kann in Zusammenarbeit des Behandlungsteams und der Familie bzw. dem Patienten der individuelle Zielbereich bestimmt werden?

Auch diese Leitlinie hat für beide Fragen teilweise neue Perspektiven eröffnet.

Die amerikanische Leitlinie (Vockley et al 2014) hat sich bezüglich der Untergrenze der Phe-Konzentration nicht eindeutig auf 2 bzw. 1 mg/dl festgelegt. Sie betrachtet die Frage der Behandlungsnotwendigkeit für Menschen mit Konzentrationen zwischen 6 und 10 mg/dl (360 und 600 µmol/l) als ungelöst und hat weitere Forschung angeregt (Camp et al 2014).

Patienten sind hin und her gerissen: Einerseits verspüren sie unterschwellige Ängste vor gesundheitlichen Beeinträchtigungen durch Phenylalanin-Blutwerte über dem Normbereich, andererseits gehen mit der Ernährungstherapie signifikante alltagspraktische, ökonomische und psychische Belastungen einher. Ab dem zweiten Lebensjahrzehnt, insbesondere im Erwachsenenalter ist die Bedeutung der Phe-Konzentration für den klinischen Zustand des Patienten unterschiedlich. Wegen dieser individuellen Vulnerabilität ist die Behandlung auf und mit jedem einzelnen Patienten abzustimmen (Leuzzi et al 2019).

Für eine bessere Orientierung ist weitere Forschung über den Zusammenhang zwischen den Phenylalanin-Blutwerten und der gesundheitlichen Entwicklung auch über den Intelligenzquotienten hinaus dringend notwendig.

Um Unsicherheit zu reduzieren und Missverständnisse zu vermeiden, sollten einzelne Empfehlungen sowie deren wissenschaftliche und klinische Begründung stets in für den Patienten und seine Familie sowie andere wichtige Bezugs- und Versorgungspersonen verständlicher Sprache erklärt werden. Dies ist eine notwendige Voraussetzung für die richtige Umsetzung der Therapie im Alltag.

Empfehlung 60: Die Empfehlungen dieser Leitlinien sollen dem Patienten und seiner Familie sowie anderen wichtigen Bezugs- und Versorgungspersonen in verständlicher Sprache erklärt und erläutert werden.	
Empfehlungsgrad	A Starke Empfehlung
Evidenzgrad	2++, 2+, logisch notwendig
Studienqualität	Hoch
Klinische Relevanz	Hoch
Konsensstärke	100 % Starker Konsens
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Ohne Aufklärung und Information der Eltern/Patienten ist eine Umsetzung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen im Versorgungsablauf nicht möglich. Eltern und Patienten erwarten über die Inhalte, Bedingungen und Möglichkeiten leitliniengerechter Behandlung informiert zu werden. <i>Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.</i>	

Literaturverzeichnis

- Adams AD, Fiesco-Roa M, Wong L, et al (2023) Phenylalanine hydroxylase deficiency treatment and management: A systematic evidence review of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 25: 100358.
- Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, et al (2011) Blood phenylalanine control in phenylketonuria: a survey of 10 European centres. *European journal of clinical nutrition* 65: 275.
- Aitkenhead L, Krishna G, Ellerton C, et al (2021) Long-term cognitive and psychosocial outcomes in adults with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*.
- Aldámiz-Echevarría L, Couce ML, Llarena M, Andrade F (2014) A new case of maternal phenylketonuria treated with sapropterin dihydrochloride (6R-BH₄). *Gynecological Endocrinology* 30: 691–693.
- Anjema K, van Rijn M, Hofstede FC, et al (2013) Tetrahydrobiopterin responsiveness in phenylketonuria: prediction with the 48-hour loading test and genotype. *Orphanet journal of rare diseases* 8: 103.
- AWMF-Leitlinie 024/012 Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien und Mukoviszidose. In Editor ed.^eds. *Book Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien und Mukoviszidose*.
- AWMF-Leitlinie 027/002 (1997_2000) Phenylketonurie, Maternale Hyperphenylalaninämie, Tetrahydrobiopterin (BH₄) - Stoffwechselstörungen. In Editor ed.^eds. *Book Phenylketonurie, Maternale Hyperphenylalaninämie, Tetrahydrobiopterin (BH₄) - Stoffwechselstörungen*.
- AWMF-Leitlinie 186/001 (2021) S3-Leitlinie Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin. In Editor ed.^eds. *Book S3-Leitlinie Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin*.
- AWMF-Leitlinie_027-021 (2019) S1-Leitlinie Konfirmationsdiagnostik bei Verdacht auf angeborene Stoffwechselkrankheiten aus dem Neugeborenencreening In Editor ed.^eds. *Book S1-Leitlinie Konfirmationsdiagnostik bei Verdacht auf angeborene Stoffwechselkrankheiten aus dem Neugeborenencreening*
- AWMF-Leitlinie_027-069 (2019) S3-Leitlinie Kindesmisshandlung, - missbrauch, - vernachlässigung unter Einbindung der Jugendhilfe und Pädagogik (Kinderschutzleitlinie). In Editor ed.^eds. *Book S3-Leitlinie Kindesmisshandlung, - missbrauch, -vernachlässigung unter Einbindung der Jugendhilfe und Pädagogik (Kinderschutzleitlinie): Ständige Kommission „Leitlinien“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*.
- AWMF-Regelwerk V1.1 (2013) Das AWMF-Regelwerk Leitlinien Version 1.1. In Editor ed.^eds. *Book Das AWMF-Regelwerk Leitlinien Version 1.1: Ständige Kommission „Leitlinien“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*.
- AWMF-Regelwerk V2.0 (2020) Das AWMF-Regelwerk Leitlinien Version 2.0. In Editor ed.^eds. *Book Das AWMF-Regelwerk Leitlinien Version 2.0: Ständige Kommission „Leitlinien“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*.
- AWMF-Regelwerk V2.1 (2023) Das AWMF-Regelwerk Leitlinien Version 2.1. In Editor ed.^eds. *Book Das AWMF-Regelwerk Leitlinien Version 2.1: Ständige Kommission „Leitlinien“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*.
- Bachmann C (2003) Plasma amino acids as substrates and nutrition-dependent markers. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 151: S72–S77.

- Ballhausen D, Baumgartner M, Bonafé L, Fiege B, Kern I, Nuoffer J (2006) Empfehlung für die Behandlung der Phenylketonurie und Hyperphenylalaninämie.[Elektronische Version]. *Paediatrica* 17: 14.
- Bauman M, Kemper TL (1982) Morphologic and histoanatomic observations of the brain in untreated human phenylketonuria. *Acta neuropathologica* 58: 55–63.
- Beasley M, Costello P, Smith I (1994) Outcome of treatment in young adults with phenylketonuria detected by routine neonatal screening between 1964 and 1971. *QJM: An International Journal of Medicine* 87: 155–160.
- Bekhof J, van Rijn M, Sauer PJ, Ten Vergert EM, Reijngoud DJ, van Spronsen FJ (2005) Plasma phenylalanine in patients with phenylketonuria self-managing their diet. *Arch Dis Child* 90: 163–164.
- Berlin J, M C, Levy HL, Hanley WB (1995) Delayed increase in blood phenylalanine concentration in phenylketonuric children initially classified as mild hyperphenylalaninemia. *Screening* 4: 35–39.
- Berman JL, Ford R (1970) Intelligence quotients and intelligence loss in patients with phenylketonuria and some variant states. *The Journal of pediatrics* 77: 764–770.
- Binder J, Johnson CF, Saboe B, Krug-Wispe S (1979) Delayed elevation of serum phenylalanine level in a breast-fed child. *Pediatrics* 63: 334–336.
- Blau N, Martinez A, Hoffmann GF, Thöny B (2018) DNAJC12 deficiency: a new strategy in the diagnosis of hyperphenylalaninemias. *Molecular genetics and metabolism* 123: 1–5.
- Blau N, van Spronsen FJ (2014) Disorders of phenylalanine and tetrahydrobiopterin metabolism. In *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*: Springer, 3–21.
- Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL (2010) Phenylketonuria. *The Lancet* 376: 1417–1427.
- Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, et al (2015) Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet journal of rare diseases* 10: 80.
- Brennenstuhl H, Jung-Klawitter S, Assmann B, Opladen T (2019) Inherited disorders of neurotransmitters: classification and practical approaches for diagnosis and treatment. *Neuropediatrics* 50: 002–014.
- Brouwer M, De Bree P, Van Sprang F, Wadman S (1977) Low serum-tyrosine in patients with phenylketonuria on dietary treatment. *The Lancet* 309: 1162.
- Brown CS, Lichter-Konecki U (2016) Phenylketonuria (PKU): A problem solved? *Mol Genet Metab Rep* 6: 8–12.
- Burgard P (2000) Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *European journal of pediatrics* 159: S74–S79.
- Burgard P, Bremer HJ, Buhrdel P, et al (1999) Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *Eur J Pediatr* 158: 46–54.
- Burgard P, Lachmann RH, Walter J (2016) Hyperphenylalaninaemia. In *Inborn Metabolic Diseases*: Springer, 251–263.
- Burgard P, Lachmann RH, Walter J (2022) Hyperphenylalaninaemia. In Saudubray JM, Baumgartner MR, Garcia-Cazorla A, Walter JH eds. *Inborn Metabolic Diseases - Diagnosis and Treatment*: Springer, 337–354.
- Burgard P, Lindner M (2018) Diagnoseeröffnung. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 166: 343–353.
- Burgard P, Luo X, Levy HL, Hoffmann GF (2017) Phenylketonuria. In Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS eds. *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism*: McGraw-Hill Education, 251–258.

- Burgard P, Schmidt E, Rupp A, Schneider W, Bremer HJ (1996) Intellectual development of the patients of the German Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 155 Suppl 1: S33–38.
- Burgard P, Ullrich K, Ballhausen D, et al (2017) Issues with European guidelines for phenylketonuria. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 5: 681–683.
- Burlina AP, Lachmann RH, Manara R, et al (2019) The neurological and psychological phenotype of adult patients with early-treated phenylketonuria: A systematic review. *Journal of inherited metabolic disease* 42: 209–219.
- Burrage LC, McConnell J, Haesler R, et al (2012) High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism* 107: 43–48.
- Burton BK, Grange DK, Milanowski A, et al (2007) The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inherit Metab Dis* 30: 700–707.
- Burton BK, Leviton L (2010) Reaching out to the lost generation of adults with early-treated phenylketonuria (PKU). *Molecular genetics and metabolism* 101: 146–148.
- Camfield CS, Joseph M, Hurley T, Campbell K, Sanderson S, Camfield PR (2004) Optimal management of phenylketonuria: a centralized expert team is more successful than a decentralized model of care. *The Journal of pediatrics* 145: 53–57.
- Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, et al (2014) Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Molecular genetics and metabolism* 112: 87–122.
- Campistol J, Gassio R, Artuch R, VILASECA MA, Unit PFu (2011) Neurocognitive function in mild hyperphenylalaninemia. *Developmental Medicine & Child Neurology* 53: 405–408.
- Canton M, Le Gall D, Feillet F, Bonnemaïns C, Roy A (2019) Neuropsychological Profile of Children with Early and Continuously Treated Phenylketonuria: Systematic Review and Future Approaches. *Journal of the International Neuropsychological Society*: 1–20.
- Canton M, Le Gall D, Feillet F, Roy A (2018) Dysexecutive hypothesis in children with phenylketonuria: review of the literature and prospective. *Revue de neuropsychologie* 10: 239–256.
- Cazzorla C, Bensi G, Biasucci G, et al (2018) Living with phenylketonuria in adulthood: The PKU ATTITUDE study. *Mol Genet Metab Rep* 16: 39–45.
- Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, White F, Tyler K, Jenkins JP (1995) Magnetic resonance imaging in phenylketonuria: reversal of cerebral white matter change. *The Journal of pediatrics* 127: 251–255.
- Clocksins HE, Abbene EE, Christ S (2023) A comprehensive assessment of neurocognitive and psychological functioning in adults with early-treated phenylketonuria. *J Int Neuropsychol Soc* 29: 641–650.
- Committee on Genetics (2015) Committee opinion no: 636: Management of women with phenylketonuria. *Obstetrics and gynecology* 125: 1548–1550.
- Costello P, Beasley M, Tillotson S, Smith I (1994) Intelligence in mild atypical phenylketonuria. *European journal of pediatrics* 153: 260–263.
- De Giorgi A, Nardecchia F, Romani C, Leuzzi V (2023) Metabolic control and clinical outcome in adolescents with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 140: 107684.
- de Groot MJ, Hoeksma M, van Rijn M, Slart RH, van Spronsen FJ (2012) Relationships between lumbar bone mineral density and biochemical parameters in phenylketonuria patients. *Molecular genetics and metabolism* 105: 566–570.

- Demirdas S, Coakley KE, Bisschop PH, Hollak CE, Bosch AM, Singh RH (2015) Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet journal of rare diseases* 10: 17.
- Demirdas S, Coakley KE, Bisschop PH, Hollak CE, Bosch AM, Singh RH (2015) Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet journal of rare diseases* 10: 17.
- Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening e.V. (2021) Nationaler Screeningreport Deutschland 2022. In Editor ed.^eds. *Book Nationaler Screeningreport Deutschland 2022*.
- Dhondt J, Largilliere C, Moreno L, Farriaux J (1995) Physical growth in patients with phenylketonuria. *Journal of inherited metabolic disease* 18: 135–137.
- Diamond A, Prevor MB, Callender G, Druin DP (1997) Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monographs of the society for research in child development*: i–206.
- Enns G, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E (2010) Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Molecular genetics and metabolism* 101: 99–109.
- Europäische Union (2013) Verordnung (EU) Nr. 609/2013 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Juni 2013 über Lebensmittel für Säuglinge und Kleinkinder, Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke und Tagesrationen für gewichtskontrollierende Ernährung. *Amtsblatt der Europäischen Union* L 181: 35–56.
- European Medicines Agency (2019) Produktinformation PALYNZIQ ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. In Editor ed.^eds. *Book Produktinformation PALYNZIQ ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS*.
- Feillet F, Muntau AC, Debray F-G, et al (2014) Use of sapropterin dihydrochloride in maternal phenylketonuria. A European experience of eight cases. *Journal of inherited metabolic disease* 37: 753–762.
- Feldmann R, Osterloh J, Onon S, Fromm J, Rutsch F, Weglage J (2019) Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: Report of a 10-year follow-up. *Molecular genetics and metabolism* 126: 246–249.
- Fonnesbeck CJ, McPheeters ML, Krishnaswami S, Lindegren ML, Reimschisel T (2013) Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: a hierarchical meta-analysis. *J Inherit Metab Dis* 36: 757–766.
- Forsyth RJ (2018) We have to talk about health-related quality of life. *Arch Dis Child* 103: 913–914.
- Frank N, Fitzgerald R, Legge M (2007) Phenylketonuria--the lived experience. *The New Zealand Medical Journal (Online)* 120.
- Galan HL, Marconi AM, Paolini CL, Cheung A, Battaglia FC (2009) The transplacental transport of essential amino acids in uncomplicated human pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology* 200: 91.e91–97.
- Galan HL, Marconi AM, Paolini CL, Cheung A, Battaglia FC (2009) The transplacental transport of essential amino acids in uncomplicated human pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology* 200: 91 e91–97.
- Garbade SF, Shen N, Himmelreich N, et al (2018) Allelic phenotype values: a model for genotype-based phenotype prediction in phenylketonuria. *Genet Med*.
- Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, et al (2005) Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenyl-alaninaemia: experience in a paediatric population. *Developmental medicine and child neurology* 47: 443–448.

- Gemeinsamer Bundesausschuss (2019) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pegvaliase. 19. Dezember 2019. In Editor ed.^eds. *Book Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pegvaliase. 19. Dezember 2019.*
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2019a) Kinder-Richtlinie: Richtlinie zur Früherkennung von Krankheiten bei Kindern. 19.12.2019. In Editor ed.^eds. *Book Kinder-Richtlinie: Richtlinie zur Früherkennung von Krankheiten bei Kindern. 19.12.2019:* veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 18.12.2019 B4.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2019c) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pegvaliase. 19. Dezember 2019c. In Editor ed.^eds. *Book Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pegvaliase. 19. Dezember 2019c.*
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2019e) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V BioMarin International Limited Modul 3 A Patienten mit Phenylketonurie ab 16 Jahren mit unzureichender Phenylalanin-Kontrolle ($>600 \mu\text{mol/l}$) 2019e. In Editor ed.^eds. *Book Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V BioMarin International Limited Modul 3 A Patienten mit Phenylketonurie ab 16 Jahren mit unzureichender Phenylalanin-Kontrolle ($>600 \mu\text{mol/l}$) 2019e.*
- Goeckenjan M (2017) Hormonelle Kontrazeption in der Kinder-und Jugendmedizin. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 165: 866–873.
- Grange DK, Hillman RE, Burton BK, et al (2014) Sapropterin dihydrochloride use in pregnant women with phenylketonuria: an interim report of the PKU MOMS sub-registry. *Mol Genet Metab* 112: 9–16.
- Grasemann C, Matar N, Bauer J, et al (2020) Ein strukturierter Versorgungspfad von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin für Jugendliche und junge Erwachsene mit einer seltenen Erkrankung. *Monatsschrift Kinderheilkunde.*
- Grosse SD (2010) Late-treated phenylketonuria and partial reversibility of intellectual impairment. *Child development* 81: 200–211.
- Hagedorn TS, van Berkel P, Hammerschmidt G, Lhotakova M, Saludes RP (2013) Requirements for a minimum standard of care for phenylketonuria: the patients' perspective. *Orphanet journal of rare diseases* 8: 191.
- Hanley W, Linsao L, Davidson W, Moes C (1970) Malnutrition with early treatment of phenylketonuria. *Pediatric research* 4: 318–327.
- Hanley WB (2013) Optimal serum phenylalanine for adult patients with phenylketonuria (PKU). *Mol Genet Metab* 110: 199–200.
- Hansen KE, Ney D (2014) A systematic review of bone mineral density and fractures in phenylketonuria. *Journal of inherited metabolic disease* 37: 875–880.
- Haute Autorité De Santé (2018) Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS): Phénylcétonurie. In Editor ed.^eds. *Book Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS): Phénylcétonurie.*
- Hoeks M, Heijer Md, Janssen M (2009) Adult issues in phenylketonuria.

- Hoffmann G, Machill G (1994) 25 Jahre Neugeborenen-screening auf angeborene Stoffwechselstörungen in Deutschland: Bestandsaufnahme, aktuelle Probleme und Ausblick. *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 142: 857–862.
- Hofman DL, Champ CL, Lawton CL, Henderson M, Dye L (2018) A systematic review of cognitive functioning in early treated adults with phenylketonuria. *Orphanet journal of rare diseases* 13: 150.
- <http://www.biopku.org/biopku/search-start.asp> BIOPKU : Database of Phenotypes and Genotypes causing Phenylalanine Hydroxylase Deficiency (PKU) incl. BH4-responsive HPA/PKU. In Editor ed.^eds. *Book BIOPKU : Database of Phenotypes and Genotypes causing Phenylalanine Hydroxylase Deficiency (PKU) incl. BH4-responsive HPA/PKU*.
- <http://www.biopku.org/home/pah.asp> In Editor ed.^eds. *Book*.
- Huemer M, Huemer C, Möslinger D, Huter D, Stöckler-Ipsiroglu S (2007) Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: results in 34 patients and review of the literature. *Journal of inherited metabolic disease* 30: 694.
- Ilgaz F, Pinto A, Gokmen-Ozel H, et al (2019) Long-Term Growth in Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 11.
- Institute of Medicine, Guidelines CoSfDTCP, Graham R, Mancher M (2011) *Clinical practice guidelines we can trust*: National Academies Press Washington, DC.
- Inwood A, DA M, J P, et al (2015) Australasian consensus guidelines for the management of maternal phenylketonuria (PKU). *Australasian Society of Inborn Errors of Metabolism*.
- Inwood A, Lewis K, Balasubramaniam S, et al (2017) Australasian consensus guidelines for the management of phenylketonuria (PKU) throughout the lifespan. In Editor ed.^eds. *Book Australasian consensus guidelines for the management of phenylketonuria (PKU) throughout the lifespan*.
- Kalsner LR, Rohr FJ, Strauss KA, Korson MS, Levy HL (2001) Tyrosine supplementation in phenylketonuria: diurnal blood tyrosine levels and presumptive brain influx of tyrosine and other large neutral amino acids. *J Pediatr* 139: 421–427.
- Klasco RS, Glinert LH (2017) Language for actionable recommendations in clinical guidelines: avoiding hedging and equivocation. *Jama* 317: 583–584.
- Koch R (2008) Maternal phenylketonuria and tetrahydrobiopterin. *Pediatrics* 122: 1367–1368.
- Koch R, Hanley W, Levy H, et al (2003) The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984-2002. *Pediatrics* 112: 1523–1529.
- Koch R, Moseley K, Guttler F (2005) Tetrahydrobiopterin and maternal PKU. *Mol Genet Metab* 86 Suppl 1: S139–141.
- Koletzko B, Cremer M, Flothkötter M, et al (2018) Diet and lifestyle before and during pregnancy—practical recommendations of the Germany-wide healthy start–young family network. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 78: 1262–1282.
- Lang MJ, Koch R, Fishier K, Baker R (1989) Nonphenylketonuric hyperphenylalaninemia. *American Journal of Diseases of Children* 143: 1464–1466.
- Lee PJ, Amos A, Robertson L, et al (2009) Adults with late diagnosed PKU and severe challenging behaviour: a randomised placebo-controlled trial of a phenylalanine-restricted diet. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 80: 631–635.
- Lenke RR, Levy HL (1980) Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *The New England journal of medicine* 303: 1202–1208.
- Leuzzi V, Chiarotti F, Nardecchia F, van Vliet D, van Spronsen FJ (2019) Predictability and inconsistencies of cognitive outcome in patients with phenylketonuria and personalised

- therapy: the challenge for the future guidelines. *Journal of medical genetics*: jmedgenet–2019–106278.
- Leuzzi V, Chiarotti F, Nardecchia F, van Vliet D, van Spronsen FJ (2020) Predictability and inconsistencies of cognitive outcome in patients with phenylketonuria and personalised therapy: the challenge for the future guidelines. *J Med Genet* 57: 145–150.
- Leuzzi V, Mannarelli D, Manti F, et al (2014) Age-related psychophysiological vulnerability to phenylalanine in phenylketonuria. *Frontiers in pediatrics* 2: 57.
- Levy HL, Shih VE, Karolkewicz V, et al (1971) Persistent mild hyperphenylalaninemia in the untreated state: a prospective study. *New England Journal of Medicine* 285: 424–429.
- Levy HL, Waisbren SE (1983) Effects of untreated maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia on the fetus. *The New England journal of medicine* 309: 1269–1274.
- Levy HL, Waisbren SE, Guttler F, et al (2003) Pregnancy experiences in the woman with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatrics* 112: 1548–1552.
- Levy HL, Waisbren SE, Güttler F, et al (2003) Pregnancy experiences in the woman with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatrics* 112: 1548–1552.
- Lomotan EA, Michel G, Lin Z, Shiffman RN (2010) How "should" we write guideline recommendations? Interpretation of deontic terminology in clinical practice guidelines: survey of the health services community. *Qual Saf Health Care* 19: 509–513.
- Longo N, Dimmock D, Levy H, et al (2019) Evidence- and consensus-based recommendations for the use of pegvaliase in adults with phenylketonuria. *Genet Med* 21: 1851–1867.
- MacDonald A (2000) Diet and compliance in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 159 Suppl 2: S136–141.
- MacDonald A, Davies P, Daly A, et al (2008) Does maternal knowledge and parent education affect blood phenylalanine control in phenylketonuria? *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association* 21: 351–358.
- Maillot F, Lilburn M, Baudin J, Morley DW, Lee PJ (2008) Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine. *The American journal of clinical nutrition* 88: 700–705.
- Manti F, Nardecchia F, Paci S, et al (2017) Predictability and inconsistencies in the cognitive outcome of early treated PKU patients. *Journal of inherited metabolic disease* 40: 793–799.
- Matalon KM, Acosta PB, Azen C (2003) Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics* 112: 1534–1536.
- Mazzocco MM, Yannicelli S, Nord AM, et al (1992) Cognition and tyrosine supplementation among school-aged children with phenylketonuria. *American journal of diseases of children* 146: 1261–1264.
- Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria (1993a) Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. *Arch Dis Child* 68: 426–427.
- Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria (1993b) Phenylketonuria due to phenylalanine hydroxylase deficiency: an unfolding story. *BMJ: British Medical Journal*: 115–119.
- Merkel M, Berg D, Brüggemann N, et al (2023) Characterisation and differential diagnosis of neurological complications in adults with phenylketonuria: literature review and expert opinion. *J Neurol* 270: 3675–3687.
- Mirás A, Bóveda MD, Leis MR, et al (2013) Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients. *Molecular genetics and metabolism* 108: 149–154.

- MIčoch T, Puda R, Ješina P, Lhotakova M, Štěřbová Š, Doležal T (2018) Dietary patterns, cost and compliance with low-protein diet of phenylketonuria and other inherited metabolic diseases. *European journal of clinical nutrition* 72: 87–92.
- Moat SJ, Schulenburg-Brand D, Lemonde H, et al (2019) Performance of laboratory tests used to measure blood phenylalanine for the monitoring of patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*.
- Müller E, Van Teeffelen-Heithoff A (1997) Leistungskatalog der Diätassistenten/innen an Kinderkliniken für die diätetische Behandlung von Kindern mit angeborenen Stoffwechselstörungen am Beispiel der Phenylkentonurie sowie weiterer, vergleichbarer Krankheiten. *Monatsschr Kinderheilkd* 5: 542–544.
- Mundy H, Lilburn M, Cousins A, Lee P (2002) Dietary control of phenylketonuria. *The Lancet* 360: 2076.
- Muntau AC, Roschinger W, Habich M, et al (2002) Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *The New England journal of medicine* 347: 2122–2132.
- Mütze U, Thiele AG, Baerwald C, Ceglarek U, Kiess W, Beblo S (2016) Ten years of specialized adult care for phenylketonuria - a single-centre experience. *Orphanet journal of rare diseases* 11: 27.
- Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al (2014) Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Nyuzuki H, Yamazaki T, Saito M, Ohtake A (2019) First Japanese case of maternal phenylketonuria treated with sapropterin dihydrochloride and the normal growth and development of the child. *Molecular genetics and metabolism reports* 21: 100526.
- Opladen T, López-Laso E, Cortès-Saladelafont E, et al (2020) Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH 4) deficiencies. *Orphanet journal of rare diseases* 15: 1–30.
- Ozel HG, Ahring K, Bélanger-Quintana A, et al (2014) Overweight and obesity in PKU: the results from 8 centres in Europe and Turkey. *Molecular genetics and metabolism reports* 1: 483–486.
- Pers S, Gautschi M, Nuoffer JM, Schwarz HP, Christ E (2014) Integration of adult patients with phenylketonuria into professional life: long-term follow-up of 27 patients in a single centre in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 144: w14074.
- Pietz J (1988) Neurological aspects of adult phenylketonuria. *Current opinion in neurology* 11: 679–688.
- Pietz J, Landwehr R, Kutscha A, Schmidt H, de Sonneville L, Trefz FK (1995) Effect of high-dose tyrosine supplementation on brain function in adults with phenylketonuria. *J Pediatr* 127: 936–943.
- Pinto A, Almeida MF, Cunha A, et al (2017) Dietary management of maternal phenylketonuria with glycomacropeptide and amino acids supplements: A case report. *Mol Genet Metab Rep* 13: 105–110.
- Pitt D, Danks D (1991) The natural history of untreated phenylketonuria over 20 years. *Journal of paediatrics and child health* 27: 189–190.
- Porta F, Mussa A, Zanin A, Greggio NA, Burlina A, Spada M (2011) Impact of metabolic control on bone quality in phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 52: 345–350.
- Robertson L, McStravick N, Ripley S, et al (2013) Body mass index in adult patients with diet-treated phenylketonuria. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 26: 1–6.

- Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, et al (2012) Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. *Molecular genetics and metabolism* 107: 659–663.
- Sakamoto O, Arai-Ichinoi N, Murayama K, Kure S (2018) Successful control of maternal phenylketonuria by tetrahydrobiopterin. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society* 60: 985.
- Schulz B, Bremer H (1995) Nutrient intake and food consumption of adolescents and young adults with phenylketonuria. *Acta Pædiatrica* 84: 743–748.
- Singh RH, Rohr F, Frazier D, et al (2014) Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine* 16: 121–131.
- Singh RH, Rohr F, Frazier D, et al (2014) Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med* 16: 121–131.
- Smith I, Beasley MG, Ades AE (1990) Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 65: 472–478.
- Smith I, Beasley MG, Ades AE (1991) Effect on intelligence of relaxing the low phenylalanine diet in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 66: 311–316.
- Smith I, Knowles J (2000) Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *Eur J Pediatr* 159 Suppl 2: S89–93.
- Smith ML, Hanley WB, Clarke JT, et al (1998) Randomised controlled trial of tyrosine supplementation on neuropsychological performance in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 78: 116–121.
- Smith WE, Berry SA, Bloom K, et al (2025) Phenylalanine hydroxylase deficiency diagnosis and management: A 2023 evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 27: 101289.
- Solverson P, Murali SG, Litscher SJ, Blank RD, Ney DM (2012) Low bone strength is a manifestation of phenylketonuria in mice and is attenuated by a glycomacropeptide diet. *PLoS one* 7.
- Stroup BM, Held PK, Williams P, et al (2016) Clinical relevance of the discrepancy in phenylalanine concentrations analyzed using tandem mass spectrometry compared with ion-exchange chromatography in phenylketonuria. *Mol Genet Metab Rep* 6: 21–26.
- Szybowska M, Hewson S, Antle BJ, Babul-Hirji R (2007) Assessing the Informational Needs of Adolescents with a Genetic Condition: What Do They Want to Know? *Journal of Genetic Counseling* 16: 201–210.
- Teissier R, Nowak E, Assoun M, et al (2012) Maternal phenylketonuria: low phenylalaninemia might increase the risk of intra uterine growth retardation. *J Inherit Metab Dis* 35: 993–999.
- Teissier R, Nowak E, Assoun M, et al (2012) Maternal phenylketonuria: low phenylalaninemia might increase the risk of intra uterine growth retardation. *J Inherit Metab Dis* 35: 993–999.
- Thiele AG, Gausche R, Lindenberg C, et al (2017) Growth and final height among children with phenylketonuria. *Pediatrics* 140: e20170015.
- Thimm E, Schmidt LE, Heldt K, Spiekerkoetter U (2013) Health-related quality of life in children and adolescents with phenylketonuria: unimpaired HRQoL in patients but feared school failure in parents. *Journal of inherited metabolic disease* 36: 767–772.
- Timmermans S, Buchbinder M (2010) Patients-in-waiting: living between sickness and health in the genomics era. *Journal of health and social behavior* 51: 408–423.
- Trefz F, Maillot F, Motzfeldt K, Schwarz M (2011) Adult phenylketonuria outcome and management. *Molecular genetics and metabolism* 104: S26–S30.
- Trefz FK, Muntau AC, Lagler FB, et al (2015) The Kuvan® Adult Maternal Paediatric European Registry (KAMPER) multinational observational study: baseline and 1-year data in

- phenylketonuria patients responsive to sapropterin. In *JIMD Reports, Volume 23*: Springer, 35–43.
- van Spronsen FJ (2011) Mild hyperphenylalaninemia: to treat or not to treat. *Journal of inherited metabolic disease* 34: 651–656.
- van Spronsen FJ, de Groot MJ, Hoeksma M, Reijngoud D-J, van Rijn M (2010) Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice. *Journal of inherited metabolic disease* 33: 671–676.
- van Spronsen FJ, van Dijk T, Smit G, et al (1996) Large daily fluctuations in plasma tyrosine in treated patients with phenylketonuria. *The American journal of clinical nutrition* 64: 916–921.
- van Spronsen FJ, van Rijn M, Bekhof J, Koch R, Smit PG (2001) Phenylketonuria: tyrosine supplementation in phenylalanine-restricted diets. *The American journal of clinical nutrition* 73: 153–157.
- van Spronsen FJ, van Rijn M, Dorgelo B, et al (2009) Phenylalanine tolerance can already reliably be assessed at the age of 2 years in patients with PKU. *Journal of inherited metabolic disease* 32: 27–31.
- van Wegberg A, MacDonald A, Ahring K, et al (2025) European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: First revision. *Molecular Genetics and Metabolism* 145: 109125.
- Van Wegberg A, MacDonald A, Ahring K, et al (2017) The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet journal of rare diseases* 12: 162.
- van Wegberg AMJ (2016) European Guidelines on Diagnosis and Treatment of Phenylketonuria. In Editor ed.^eds. *Book European Guidelines on Diagnosis and Treatment of Phenylketonuria*.
- Vardy E, MacDonald A, Ford S, Hofman DL (2020) Phenylketonuria, co-morbidity, and ageing: A review. *J Inherit Metab Dis* 43: 167–178.
- Veenma D, Cordeiro D, Sondheimer N, Mercimek-Andrews S (2018) DNAJC12-associated developmental delay, movement disorder, and mild hyperphenylalaninemia identified by whole-exome sequencing re-analysis. *European Journal of Human Genetics*: 1.
- Viall S, Ayyub O, Rasberry M, Lyons K, Mew NA (2017) “Mild” hyperphenylalaninemia? A case series of seven treated patients following newborn screening. *Molecular genetics and metabolism* 122: 153–155.
- Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al (2014) Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 16: 188–200.
- Waisbren SE, Azen C (2003) Cognitive and behavioral development in maternal phenylketonuria offspring. *Pediatrics* 112: 1544–1547.
- Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, et al (2007) Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Molecular genetics and metabolism* 92: 63–70.
- Walter JH, White FJ (2004) Blood phenylalanine control in adolescents with phenylketonuria. *Int J Adolesc Med Health* 16: 41–45.
- Walter JH, White FJ, Hall SK, et al (2002) How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet* 360: 55–57.
- Webster D, Wildgoose J (2013) Tyrosine supplementation for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev*: Cd001507.
- Weglage J, Fromm J, van Teeffelen-Heithoff A, et al (2013) Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: results of a long term study. *Mol Genet Metab* 110 Suppl: S44–48.

- Weglage J, Grenzebach M, Pietsch M, et al (2000b) Behavioural and emotional problems in early-treated adolescents with phenylketonuria in comparison with diabetic patients and healthy controls. *Journal of inherited metabolic disease* 23: 487–496.
- Weglage J, Pietsch M, Feldmann R, et al (2001) Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatric research* 49: 532.
- Weglage J, Schmidt E, Fünders B, Pietsch M, Ullrich K (1996a) Sustained attention in untreated non-PKU-hyperphenylalaninemia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 18: 343–348.
- Weglage J, Ullrich K, Schuierer G, Pietsch M, Fünders B (1994) No white matter abnormalities in untreated patients with persistent hyperphenylalaninaemia: Findings in magnetic resonance imaging. *European journal of pediatrics* 153: 918–919.
- Wettstein S, Underhaug J, Perez B, et al (2015) Linking genotypes database with locus-specific database and genotype-phenotype correlation in phenylketonuria. *Eur J Hum Genet* 23: 302–309.
- Widaman KF, Azen C (2003) Relation of prenatal phenylalanine exposure to infant and childhood cognitive outcomes: results from the International Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatrics* 112: 1537–1543.
- Wilson JMG, Jungner G (1968) *Principles and practice of screening for disease*, World Health Organization.
- Yildiz Y, Dursun A, Tokatli A, Coskun T, Sivri S (2017) Partial hydatidiform mole in a phenylketonuria patient treated with sapropterin dihydrochloride. *Gynecological Endocrinology* 33: 19–20.
- Yuskiv N, Potter BK, Stockler S, et al (2019) Nutritional management of phenylalanine hydroxylase (PAH) deficiency in pediatric patients in Canada: a survey of dietitians' current practices. *Orphanet journal of rare diseases* 14: 7.
- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al (2009) The international committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the world health organization (WHO) revised glossary on ART terminology, 2009. *Human reproduction* 24: 2683–2687.
- Zurfluh MR, Zschocke J, Lindner M, et al (2008) Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Hum Mutat* 29: 167–175.

Anhang Verzeichnis aller Empfehlungen und Ergebnisse der Konsentierung durch die GfAS/ASIM-Leitliniengruppe

Nr.	Empfehlung	Empfehlungs-grad	Ge-samt	Ja	Nein	Enthal-tung	% Zustim-mung	Konsens-stärke
1.1	Beim Erstkontakt mit dem betreuenden Stoffwechselzentrum sollen die Eltern/Sorgeberechtigten und bei Bedarf weitere in die künftige Behandlung einzubeziehende Familienmitglieder bzw. Betreuungspersonen vom ärztlichen Stoffwechselspezialisten über die Krankheit inklusive Ursache und mögliche Krankheitsformen, weitere differenzialdiagnostische Schritte, die Behandlung sowie die Prognose und Vererbung aufgeklärt werden.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
1.2	Die Aufklärung sollte unter Beteiligung der Fachkraft für klinische Ernährungstherapie sowie, wenn vorhanden, eines Psychologen mündlich erfolgen und durch schriftliche Bildmaterialien unterstützt werden.	B	14	14	0	0	100	Starker Konsens
2	Bei positivem Neugeborenenenscreening mit persistierend erhöhter Phe-Konzentration soll zwischen PAH-Mangel, Kofaktor-Mangel und <i>DNAJC12</i> -Mangel differenziert werden. Der Ausschluss eines Kofaktor-Mangels soll durch Bestimmung der Pterine im Blut oder Urin und der DHPR-Aktivität im Trockenblut erfolgen. Ein BH ₄ -Belastungstest soll in der Neonatalperiode nur dann durchgeführt werden, wenn eine Analyse der Pterine und der DHPR-Aktivität innerhalb weniger Tage nicht möglich ist und die Blut-Phe-Konzentration ≥ 6 mg/dl (360 μ mol/l) und < 33 mg/dl (2.000 μ mol/l) ist. Zur Diagnosesicherung und Beurteilung der funktionellen Konsequenzen der vorliegenden Varianten soll eine molekulargenetische Analyse durchgeführt werden. Bei unauffälligem Ergebnis der Analyse des <i>PAH</i> Gens und Ausschluss eines Kofaktor-Mangels soll eine Analyse des <i>DNAJC12</i> Gens erfolgen.	A	14	13	0	1	93	Konsens
3.1	Die Untersuchung auf BH ₄ -Responsivität soll mittels eines BH ₄ -Therapieversuchs oder eines BH ₄ -Responsivitätstest durchgeführt werden, wenn molekulargenetisch oder klinisch ein Hinweis auf BH ₄ -Responsivität besteht.	A	14	13	0	1	93	Konsens

	Der BH ₄ -Therapieversuch ist gegenüber dem BH ₄ -Responsivitätstest zu bevorzugen, da er keine Anhebung der Phe-Konzentration im Blut über den im Säuglings-, Kleinkind- und Schulkindalter geltenden Zielbereich erfordert. Ein kombinierter BH ₄ -Protein-Belastungstest soll nicht durchgeführt werden.							
3.2	Der <i>BH₄-Therapieversuch</i> soll bei stabiler Stoffwechseleinstellung mit einer BH ₄ -Dosis von 20 mg/kg/Tag p.o. unter wöchentlicher Steigerung der täglichen Phe-Zufuhr über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden. Ein Patient gilt als BH ₄ -responsiv, wenn seine tägliche Phe-Zufuhr im BH ₄ -Therapieversuch um mindestens 100 % gesteigert werden kann und dabei die Phe-Konzentrationen im Blut im altersentsprechenden Zielbereich bleiben.	A	14	13	0	1	93	Konsens
3.3	Der <i>BH₄-Responsivitätstest</i> soll über 72 h und bei stabilen Blut-Phe-Konzentrationen ≥ 6 mg/dl (≥ 360 μ mol/l) durchgeführt werden. Nach vier Messungen der Blut-Phe-Konzentration im Abstand von je 8 h (-24, -16, -8 und 0 Stunden = Basalwerte) wird an zwei aufeinanderfolgenden Tagen eine BH ₄ -Dosis von 20 mg/kg/Tag p.o. verabreicht. Ein Patient gilt als responsiv, wenn die Blut-Phe-Konzentration nach BH ₄ -Gabe bei ≥ 1 Wert um mindestens 30 % gegenüber dem Basalwert abgefallen ist. Der Test ist nicht aussagekräftig, wenn die Blut-Phe-Konzentrationen vor der ersten BH ₄ -Gabe starke Schwankungen bzw. Werte < 6 mg/dl (< 360 μ mol/l) zeigen.	A	14	13	0	1	93	Konsens
4	Bei wiederholten Phe-Konzentrationen im Blut > 10 mg/dl (> 600 μ mol/l) soll eine Behandlung erfolgen.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
5	Bei Kindern mit Phe-Konzentrationen im Blut zwischen 6 und 10 mg/dl (360 bis 600 μ mol/l) unter altersentsprechender Ernährung sollen die Phe-Konzentration im Blut entsprechend folgendem Zeitplan kontrolliert werden: - bis zum Ende des ersten Lebensmonats wöchentlich - bis zum Ende des ersten Lebensjahrs monatlich - bis zum Ende des zweiten Lebensjahrs vierteljährlich - anschließend jährlich	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens

	Bei Kindern mit Phe-Konzentrationen im Blut zwischen 3 mg/dl (180 µmol/l) und 10 mg/dl (600 µmol/l) sollen unter altersentsprechender Ernährung Messungen der Phe-Konzentrationen bis zum Ende des ersten Lebensmonats wöchentlich und bis zum Ende des zweiten Lebensjahres vierteljährlich durchgeführt werden. Steigt die Phe-Konzentration auf > 10 mg/dl (> 600 µmol/l) an, soll die Behandlungsentscheidung neu getroffen werden (siehe Kapitel 3.1 und 3.3). Bei Kindern mit anhaltenden Phe-Konzentrationen unter 6 mg/dl (360 µmol/l) sollen nach Beendigung des zweiten Lebensjahres keine weiteren Kontrollen der Phe-Konzentration und keine Vorstellungen im Stoffwechselzentrum mehr erfolgen. Für Mädchen mit Phe-Konzentrationen zwischen 6 und 10 mg/dl (360 und 600 µmol/l) soll ein Behandlungsausweis mit dem Hinweis auf die Notwendigkeit einer präkonzeptionellen Laboruntersuchung und Schwangerschaftsberatung ausgestellt werden (siehe Empfehlung 39).							
6	Eine Behandlung mit LNAA zur Reduktion von Plasma-, Liquor- bzw. ZNS-Konzentrationen von Phe sollte nicht durchgeführt werden.	B	14	12	0	2	86	Konsens
7.1	Die bilanzierte Phe-reduzierte Ernährung als Monotherapie soll bei allen Patienten durchgeführt werden, bei denen eine andere Art der Therapie nicht durchgeführt werden kann, darf, oder von Patienten/Eltern oder Sorgeberechtigten nicht gewünscht wird.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
7.2	Eine Monotherapie mit BH ₄ soll nur durchgeführt werden, wenn dadurch unter altersgerechter Ernährung die Phe-Konzentration in den altersspezifischen Zielbereich sinkt.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
7.3	Eine Kombinationstherapie aus balanzierter Phe-reduzierter Ernährung und BH ₄ soll nur durchgeführt werden, wenn die Phe-Toleranz durch die Gabe von BH ₄ in klinisch bedeutsamen Maß, d.h. um mindestens 100 % gesteigert werden kann (siehe Kapitel 2.3.3) und die Phe-Konzentration im altersspezifischen Einstellungsbereich bleibt.	A	14	13	0	1	93	Konsens

7.4	Die Behandlung mit Pegvaliase kann bei Patienten ab dem Alter von 16 Jahren nach sorgfältiger individueller Abwägung des klinischen Nutzens sowie von Art, Ausmaß und Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen erwogen werden.	O	14	13	0	1	93	Konsens
8	Eltern/Sorgeberechtigte bzw. Patienten sollen möglichst unter Beteiligung aller Disziplinen des Stoffwechselteams (Pädiatrie/Erwachsenenmedizin, Ernährungstherapie, Psychologie und Verhaltensmedizin) informiert und geschult werden. Die Patienten und ihre Eltern/Sorgeberechtigten sollen auf die Möglichkeit einer sozialrechtlichen Beratung hingewiesen werden.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
9	Die Phe-Menge der bilanzierten Phe-reduzierten Ernährung soll an die Phe-Konzentrationen im Blut angepasst werden (siehe Empfehlung auch 32).	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
10	Als Endpunkte der Behandlungskontrolle sowie des Behandlungserfolgs sollen die körperliche, neurologische, intellektuelle, soziale und emotionale Entwicklung/Funktionen sowie die ausreichende Versorgung mit Nährstoffen durch aussagefähige Parameter und Untersuchungszeitpunkte erfasst werden.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
11	Im Säuglings- und Kindesalter sollen bei jedem Ambulanzbesuch Körperlänge bzw. -größe, Kopfumfang, Gewicht und BMI (Body Mass Index) gemessen bzw. berechnet werden.	A	15	14	0	1	93	Konsens
12	Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit PKU kann eine osteodensitometrische Untersuchung mittels DEXA durchgeführt werden.	O	14	13	0	1	93	Konsens
13	Klinisch-neurologische Untersuchungen und die Evaluation der Entwicklung des Erlebens und Verhaltens im Kindes- und Jugendalter sind Bestandteil einer pädiatrischen/jugendmedizinischen Untersuchung. Darüberhinausgehende Untersuchungen sollten nicht durchgeführt werden.	B	14	14	0	0	100	Starker Konsens
14	Aufgrund einer fehlenden Korrelation mit klinischen Parametern sollen bildgebende und elektrophysiologische Verfahren nicht zum Einsatz kommen.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens

15	Intelligenztestuntersuchungen können als therapiebegleitendes Monitoring bzw. zur Vervollständigung einer Transitionsepikrise erfolgen.	O	14	14	0	0	100	Starker Konsens
16	Auf eine standardisierte Erhebung der Lebensqualität kann verzichtet werden.	O	14	14	0	0	100	Starker Konsens
17.1	Als Untergrenze des Zielbereichs für die Phe-Konzentration im Blut soll für alle Altersgruppen 1 mg/dl (60 µmol/l) gelten. erste Abstimmung	A	17	17	0	0	100	Starker Konsens
17.1	zweite Abstimmung	A	11	11	0	0	100	Starker Konsens
17.2	Als Obergrenze des Zielbereichs für die Phe-Konzentration im Blut soll für bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres 6 mg/dl (360 µmol/l) gelten. erste Abstimmung	A	17	17	0	0	100	Starker Konsens
17.2	zweite Abstimmung	A	11	11	0	0	100	Starker Konsens
17.3	Als Obergrenze des Zielbereichs für die Phe-Konzentration im Blut soll vom 13. bis zur Vollendung des 15. Lebensjahres 10 mg/dl (600 µmol/l) gelten. erste Abstimmung	A	17	17	0	0	100	Starker Konsens
17.3	zweite Abstimmung	A	11	11	0	0	100	Starker Konsens
17.4	Als Obergrenze des Zielbereichs für die Phe-Konzentration im Blut soll im Alter von 16 und 17 Jahren 15 mg/dl (900 µmol/l) gelten.	A	17	17	0	0	100	Starker Konsens

	erste Abstimmung							
17.4	zweite Abstimmung	A	11	11	0	0	100	Starker Konsens
17.5	Als Obergrenze des Zielbereichs für die Phe-Konzentration im Blut sollte im Alter von 18 bis 49 Jahren 20 mg/dl (1200 µmol/l) gelten.	B	17	17	0	0	100	Starker Konsens
	erste Abstimmung							
17.5	zweite Abstimmung	B	11	11	0	0	100	Starker Konsens
17.6	Empfehlung 17.6: Als Obergrenze des Zielbereichs für die Phe-Konzentration im Blut sollte im Alter ab 50 Jahren 20 mg/dl (1200 µmol/l) gelten.	B	17	17	0	0	100	Starker Konsens
	erste Abstimmung							
17.6	zweite Abstimmung	B	11	11	0	0	100	Starker Konsens
18	Abhängig von der klinischen Situation sollen in den Grenzen der altersentsprechenden Zielbereiche individuelle Zielkorridore (d.h. Untergrenzen können höher und/oder Obergrenzen können niedriger angesetzt werden) festgelegt werden.	A	18	17	0	1	94	Konsens
	erste Abstimmung							
18	zweite Abstimmung	A	11	10	0	1	91	Konsens
19	Die Nährstoffzufuhr soll sich, mit Ausnahme von Phenylalanin und Gesamtprotein, an den D-A-CH-Referenzwerten orientieren. Die Gesamtproteinzufuhr soll 130 % der	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens

	Referenzwerte betragen, da die Bioverfügbarkeit der Aminosäuren reduziert und die Wertigkeit des zugeführten natürlichen Proteins gering ist.							
20	Bei phenylalaninreduzierter Ernährungstherapie soll zur bedarfsdeckenden Nährstoffzufuhr eine altersentsprechende Aminosäurenmischung eingesetzt und auf mindestens drei Portionen über den Tag verteilt werden.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
21	Alle auf dem Markt erhältlichen ASM-Produkte sind mit Tyrosin angereichert. Eine Supplementierung mit L-Tyrosin soll bei Patienten mit PKU nicht erfolgen.	A	14	13	0	1	93	Konsens
22	Bei Hinweisen auf Nichteinhaltung der Ernährungsempfehlungen soll die Nährstoffzufuhr überprüft und ggf. ein Mangel ausgeglichen werden.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
23	Die ernährungstherapeutische Beratung soll als prozessgeleitetes Handeln von einer qualifizierten Fachkraft für Ernährungstherapie (Diätassistent oder Diplom-Ökotrophologe) durchgeführt werden. Die mündliche und schriftliche Information, Beratung und Schulung über Ziele, Wirkungen und Therapieverlauf sind notwendige Maßnahmen der Ernährungstherapie und sollen das Selbst- und Krankheitsmanagement von Patienten und deren Bezugspersonen sicherstellen. Die ernährungstherapeutische Anleitung soll zur eigenverantwortlichen gesundheitsgerechten Umsetzung aller vereinbarten Maßnahmen im häuslichen und sozialen Umfeld hinführen.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
24	Zur Vereinfachung der Ernährungstherapie kann bei Blut-Phe-Konzentrationen im Zielbereich auf eine Bilanzierung von Nahrungsmitteln mit sehr geringem Phenylalaningehalt (siehe Table 6) verzichtet werden.	O	14	14	0	0	100	Starker Konsens
25	Bei Veränderungen, Lockerung oder Beenden der Ernährungstherapie soll die Nährstoffzufuhr durch eine Fachkraft für Ernährungstherapie überprüft werden.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
26	Eltern/Sorgeberechtigte bzw. Patienten sollen aufgefordert werden, die Kontaktdaten von Mitbehandlern, für die die Kenntnis von Diagnose und Behandlung relevant sind,	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens

	bereitzustellen. Alle Patienten mit PKU sollen lebenslang an ein spezialisiertes Stoffwechselzentrum angebunden bleiben.							
27	Alle an der aktuellen Diagnostik und Behandlung beteiligten Disziplinen sollen erhaltene Informationen austauschen und in die Gestaltung des Behandlungsablaufs einfließen lassen.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
28	Einmalige Messergebnisse außerhalb des Zielbereichs sollen mit Hinweis auf den Behandlungsplan an die Eltern/Sorgeberechtigten bzw. Patienten zurückgemeldet werden, erfordern jedoch in der Regel keine Intervention. Für erhöhte Messwerte im Krankheitsfall siehe Kapitel 4.2. Bei wiederholten Messungen von Phe-Konzentrationen außerhalb des Zielbereichs sollen Ursachen ermittelt und ggf. die Therapie angepasst werden	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
29	Krankheiten - insbesondere fieberhafte Infekte – sind bei begleitender Inappetenz mit katabolen Stoffwechsel-lagen verbunden, die zu einem Anstieg der Phe-Konzentration im Blut führen können. Die PKU ist jedoch nicht mit akuten Anzeichen mangelnder Stoffwechselkontrolle verbunden (siehe Empfehlung 31). Bei Erbrechen, Durchfall, Fieber sowie Hals- und Ohrenschmerzen kann die diätetische Behandlung symptom-bedingt nicht immer nach Plan realisiert werden. Bei unkomplizierten Krankheiten im Kindesalter beträgt die Dauer dieser Symptome im Mittel zwischen 2 und 7 Tagen. Während kurzer Perioden kann auf diätetische Interventionen zugunsten der Behandlung der Symptome und Zeichen verzichtet werden. Nach Abklingen der Krankheit kann eine Bestimmung der Blut-PHE-Konzentration und eine Anpassung der Behandlung erfolgen.	O	14	14	0	0	100	Starker Konsens
30	Kinder mit einer Phenylketonurie sollen entsprechend den nationalen Empfehlungen geimpft werden.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens

31	Für PAH-bedingte Hyperphenylalaninämien existieren keine Notfallsituationen. Zur Vermeidung von Unsicherheit und Stigmatisierung sollen keine Notfallausweise oder Notfallpläne ausgestellt werden.	A	14	13	0	1	93	Konsens
32	Zur Behandlungssteuerung und zum längsschnittlichen Monitoring sollen regelmäßige Bestimmungen der Konzentrationen von Phenylalanin im Blut erfolgen (siehe auch Empfehlung 9).	A	14	13	0	1	93	Konsens
33	Goldstandard zur Bestimmung der Phe-Konzentration ist die Messung im Plasma einer venös entnommenen Blutprobe. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen der Phe-Konzentrationen sollten aus Gründen der Praktikabilität aus kapillär gewonnenem Blut erfolgen. Messungen sollten in Blutproben erfolgen, die im Nüchternzustand, idealerweise morgens oder alternativ nach mindestens 4 Stunden Nahrungskarenz, gewonnen wurden. Bei der Interpretation von Messergebnissen ist die Art der Probe (Trockenblut vs. Plasma) berücksichtigt werden. Bei mehrfachen Ergebnissen an der Unter- oder Obergrenze des Zielbereichs in Trockenblutproben sollte eine Messung im Plasma erfolgen.	B	14	14	0	0	100	Starker Konsens
34	Eltern bzw. Patienten sollten zur selbständigen kapillären Entnahme von Blutproben zur Messung der Phe-Konzentrationen und deren Versendung mit regulären Transportdienstleistern ins Labor des betreuenden Stoffwechselzentrums angeleitet werden. Es sollten Zeitpläne für die Durchführung der Untersuchungen vereinbart, dokumentiert und überprüft werden. Alternativ kann die Blutentnahme durch einen (Kinder-)Arzt erfolgen.	B	14	12	0	2	86	Konsens
35	Form und Inhalte von Rückmeldesystemen sollen mündlich erläutert und schriftlich festgelegt werden.	A	14	12	0	2	86	Konsens

	Alle Ergebnisse des Therapiemonitorings sollen den Patienten und/oder ihren Betreuungspersonen zeitnah kommuniziert und bei Bedarf besprochen werden.							
36	Bei Einhaltung der empfohlenen Phe-Konzentrationen im Blut und regelrechter Entwicklung sollen Vorstellungen in einer spezialisierten Stoffwechselambulanz erfolgen: 1. Lebensjahr: mindestens alle 3 Monate 2. bis 18. Lebensjahr: mindestens 1- bis 2- mal jährlich ≥ 18 Jahre: alle 1-2 Jahre	A	14	11	1	2	79	Konsens
37	Betreuungspersonen und Patienten sollen in allen notwendigen Aspekten der Behandlung theoretisch und praktisch geschult werden.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
38	Eine genetische Beratung soll jeweils im Rahmen der Diagnosestellung, im Jugendalter sowie bei Kinderwunsch durchgeführt werden.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
39	Aufklärungsgespräche über das maternale PKU-Syndrom (MPKUS) sollen mit Mädchen spätestens mit Beginn der Pubertät durchgeführt werden. Ein Behandlungsausweis soll allen Mädchen bzw. Frauen mit PKU ausgestellt werden.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
40	Sichere Methoden zur Empfängnisverhütung sollten regelmäßig ab der Menarche besprochen werden.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
41	Die technischen Möglichkeiten, ethischen Überlegungen und gesetzlichen Regelungen bezüglich vorgeburtlicher und perikonzeptioneller Diagnostik sollen im Rahmen einer umfassenden genetischen Beratung angesprochen werden.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
42	Frauen mit Phe-Konzentrationen im Blut > 6 mg/dl (> 360 µmol/l) sollen im Falle einer Schwangerschaft behandelt werden. Bei unbehandelten Frauen mit Phe-Konzentrationen im Blut ≤ 6 mg/dl (≤ 360 µmol/l) soll in der Schwangerschaft keine Therapie erfolgen.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
43	Die Phe-Konzentration im Blut soll während der gesamten Schwangerschaft zwischen 2 und 6 mg/dl (120 und 360 µmol/l) liegen.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens

44	Die Behandlung zur Erreichung von Blut-Phe-Konzentrationen im Zielbereich soll präkonzeptionell begonnen werden.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
45.1	Maßnahmen vor der Schwangerschaft: Bei konkretem Schwangerschaftswunsch soll zur Planung der Schwangerschaft in der Stoffwechselambulanz eine Vorstellung zur ausführlichen Ernährungsberatung erfolgen.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
45.2	Maßnahmen vor der Schwangerschaft: Es soll ein präkonzeptionelles Ernährungstraining erfolgen.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
45.3	Maßnahmen vor der Schwangerschaft: Folsäure- und DHA-Supplementation soll wie bei Stoffwechselgesunden erfolgen.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
46.1	Maßnahmen während der Schwangerschaft: Laborbestimmungen der Phe-Konzentrationen im Blut sollen während der Schwangerschaft mindestens wöchentlich und unter Berücksichtigung des individuellen Verlaufs erfolgen.	A	14	13	0	1	93	Konsens
46.2	Maßnahmen vor der Schwangerschaft: Vorstellungen der Schwangeren in der Stoffwechselambulanz sollen mindestens einmal pro Trimester erfolgen.	A	14	13	0	1	93	Konsens
47.1	Maßnahmen nach der Schwangerschaft: Stillen soll bei stoffwechselgesunden Kindern uneingeschränkt unterstützt werden.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
47.2	Maßnahmen nach der Schwangerschaft: Bei allen Neugeborenen soll eine Echokardiographie zum Ausschluss eines kongenitalen Herzfehlers erfolgen.	A	14	13	0	1	93	Konsens
48	Die Behandlung der PKU während einer Schwangerschaft soll mit einer Ernährungstherapie erfolgen (s. Tabelle 9).	A	14	13	0	1	93	Konsens

49	Eine Behandlung mit Sapropterin-Dihydrochlorid (Kuvan®) sollte erwogen werden, wenn der Zielbereich der Phe-Konzentration im Blut durch die Ernährungs-Monotherapie nicht erreicht werden kann und eine Responsivität auf Tetrahydrobiopterin (BH ₄) nachgewiesen ist.	B	14	13	0	1	93	Konsens
50	Bei Frauen unter BH ₄ -Monotherapie kann aufgrund der Schwierigkeiten in der Umsetzung der proteinreduzierten Ernährungstherapie die Therapie mit Sapropterin im Falle einer Schwangerschaft fortgeführt werden.	O	14	13	0	1	93	Konsens
51	Bei der Behandlung während einer Schwangerschaft bei PKU sollen große neutrale Aminosäuren (LNAA) nicht zum Einsatz kommen.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
52	Eine Behandlung mit Pegvaliase während der Schwangerschaft soll nicht durchgeführt werden. Ausnahmen sollen nur in Einzelfallentscheidungen gemacht werden, wenn dies der klinische Zustand der Mutter erfordert und alle alternativen Strategien zur Einstellung der Phe-Konzentration nicht zum Erfolg geführt haben.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
53	Bei Ausbleiben der Schwangerschaft nach mindestens sechs Monaten regelmäßigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr sollte eine Kinderwunschberatung empfohlen werden.	B	14	14	0	0	100	Starker Konsens
54	Mit Erreichen des Jugendalters (14. Lebensjahr) sollte , abhängig von den existierenden Versorgungsstrukturen, eine Transition und Transfer in die Erwachsenenmedizin thematisiert werden. Der Transfer sollte mit Vollendung des 18. Lebensjahres erfolgen.	B	14	11	2	1	79	Konsens
55	Erwachsene sollen individuell über Behandlungsindikation und mögliche Behandlungsformen der Phenylketonurie im Erwachsenenalter informiert werden, und es soll entsprechend den Empfehlungen 6, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4 und 17.5, 17.6, 18 und Statement 2 die Art der Behandlung bestimmt werden.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
56	Nach ausführlicher Information über Nutzen und Risiken sollen mit erwachsenen Patienten Vereinbarungen über die Durchführung der Behandlung und deren Monitoring getroffen werden.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens

57	Erwachsene, die im Kindes- und Jugendalter behandelt wurden, aber im Erwachsenenalter keine Therapie wünschen, sollen eine Ernährungsberatung erhalten und nach einem individuell zu vereinbarenden Zeitplan beobachtet werden.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
58	Spätbehandelte Patienten sollen gemeinsam mit ihren Sorgeberechtigten, ihrem Vormund oder ihrem/ihrer Betreuer*Innen im Rahmen eines Diagnoseeröffnungsgesprächs zur Krankheit und Therapiezielen aufgeklärt werden.	A	14	12	0	2	86	Konsens
59	Sozialrechtliche Beratungen sollen durch eine mit der Rechtslage chronisch kranker Menschen vertrauten Fachkraft für Sozialarbeit bzw. Sozialpädagogik zeitnah erfolgen. Bei Bedarf sollten Patienten und ihre Familien auch bei Antragsstellungen unterstützt werden.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens
60	Die Empfehlungen dieser Leitlinien sollen dem Patienten und seiner Familie sowie anderen wichtigen Bezugs- und Versorgungspersonen in verständlicher Sprache erklärt und erläutert werden.	A	14	14	0	0	100	Starker Konsens

Versionsnummer: 3.1

Erstveröffentlichung: 11/1997

Letzte inhaltliche Überarbeitung: 15.05.2025

Nächste Überprüfung geplant: 14.05.2030

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!**