



<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>027/018</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S3</b>
--------------------------	----------------	----------------	-----------

## Leitlinienreport

Zur zweiten Revision der AWMF-Leitlinie Nr. 027/018  
 „Diagnostik, Therapie und Management der Glutarazidurie Typ I  
 (Synonym: Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Defizienz)“

Juni 2016

### Inhaltsverzeichnis

<b>1. Allgemeine Aspekte und Darstellung der Methodologie</b>	2
Zeitlicher Ablauf der Leitlinienentwicklung	2
Zusammensetzung der Leitliniengruppe	2
Offiziell beteiligte Fachgesellschaften	4
Auswahlkriterien und Werturteile für die Benennung der wissenschaftlichen Belege	4
<b>2. Evidenzbasierung der Empfehlungen mit tabellarischer Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlungen bzw. Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	8
<b>3. Bezug zu anderen Leitlinien, Neuerungen gegenüber der ersten Revision und Implementierungsstrategie</b>	29
Vergleich mit anderen Leitlinien	29
Änderungen im Rahmen der zweiten Leitlinienrevision	29
Implementierungsstrategie	29
Finanzierung der Leitlinie	30
Aktualisierungsverfahren	30

## Allgemeine Aspekte und Darstellung der Methodologie

### Zeitlicher Ablauf der Leitlinienentwicklung

Der Prozess der Leitlinienentwicklung wurde im Jahre 2003 initiiert. Aufgrund der Seltenheit (mittlere Inzidenz: 1:156.000, Standardabweichung 57.000 Neugeborene) der Krankheit und der z. T. divergenten Erfahrungen bezüglich Diagnostik, Therapie und Management wurde die Leitlinienentwicklung durch eine international zusammengesetzte Leitliniengruppe durchgeführt. Im Jahre 2011 erfolgte die erste Revision der Leitlinie, im Jahr 2016 die zweite Revision.

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

### Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitliniengruppe für die vorliegende zweite Revision setzte sich aus 15 Experten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz zusammen. Sie deckte die klinischen Bereiche Pädiatrische Stoffwechselmedizin, Biochemie/Klinische Chemie, Psychologie, Ernährung und Diätetik, Neuropädiatrie und Neuroradiologie ab und ist somit repräsentativ für den Adressatenkreis. Eine externe Expertengruppe unterstützte zudem die Leitliniengruppe. Nach Benennung der Leitlinienthemen wurde die Leitliniengruppe in die drei Arbeitsgruppen (1) *Diagnostik*, (2) *Therapie* und (3) *Monitoring* unterteilt. Zudem wurde die Patientenzielgruppe in den Prozess eingebunden und war beim Leitlinientreffen offiziell durch Vertreter der Selbsthilfegruppe „Glutarazidurie e.V.“ vertreten.

**Leitliniengruppe**

Dr. Nikolas Boy (Vorsitzender)	<i>Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
Dr. Jana Heringer (Sekretariat)	<i>Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
PD Dr. Thomas Opladen (Moderation)	<i>Oberarzt, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
PD Dr. Birgit Assmann	<i>Oberärztin, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
PD Dr. Peter Burgard	<i>Leitender Diplom-Psychologe, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
Fr. Sandra Fleissner	<i>Diätassistentin, Sektion für Angeborene Stoffwechselerkrankungen, Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München</i>
PD Dr. Inga Harting	<i>Funktionsoberärztin, Neuroradiologie, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg</i>
Prof. Dr. Georg F. Hoffmann	<i>Ärztlicher Direktor des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
Fr. Mirjam Kallmes	<i>Patientenvertreterin, Selbsthilfegruppe „Glutarazidurie e.V.“</i>
Prof. Dr. Daniela Karall	<i>Oberärztin, Spezialbereich Stoffwechselstörungen, Universitätsklinik für Kinder-/Jugendheilkunde, Universitätsklinikum Innsbruck, Österreich</i>
Prof. Dr. Stefan Kölker	<i>Sektionsleiter, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
Prof. Dr. Michael Krawinkel	<i>Professor für Ernährung des Menschen, Institut für Ernährungswissenschaft, Justus-Liebig-Universität, Giessen</i>
PD Dr. Esther M. Maier	<i>Leiterin der Sektion für Angeborene Stoffwechselerkrankungen, Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München</i>
PD Dr. Chris Mühlhausen	<i>Oberarzt, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg</i>
PD Dr. Jürgen G. Okun	<i>Diplom-Chemiker, Laborleiter, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
Dr. Roland Posset	<i>Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
Fr. Katja Sahn	<i>Diätassistentin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>

**Externe Expertengruppe**

PD Dr. Diana Ballhausen	<i>Cheffe de clinique, Centre des maladies moléculaires, CHUV-Clinique Infantile 02-32, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Schweiz</i>
PD Dr. Ralph Fingerhut	<i>Laborleiter Neugeborenencreening, Abteilung Stoffwechselkrankheiten, Universitäts-Kinderspital Zürich, Schweiz</i>
PD Dr. Sabine Scholl-Bürgi	<i>Oberärztin, Spezialbereich Stoffwechselstörungen, Universitätsklinik für Kinder-/Jugendheilkunde, Universitätsklinikum Innsbruck, Österreich</i>
Prof. Dr. Berthold Koletzko	<i>Leiter der Abteilung Stoffwechsel und Ernährung, Dr. von Haunersches Kinderspital Klinikum der Universität München</i>
PD Dr. Martin Lindner	<i>Leiter der Pädiatrischen Stoffwechselambulanz, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt</i>
Prof. Dr. Stephan vom Dahl	<i>Chefarzt der Klinik für Innere Medizin, Interdisziplinäres Stoffwechselzentrum, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf</i>
Prof. Dr. Johannes Zschocke	<i>Direktor der Division für Klinische Genetik, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich</i>

## Offiziell beteiligte Fachgesellschaften

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

Beteiligte Fachgesellschaften (alphabetisch)	Offizielle Vertretung durch
Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin (ASIM)	<i>Prof. Dr. Stephan vom Dahl, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin, Interdisziplinäres Stoffwechselzentrum, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf</i>
Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE)	<i>Prof. Dr. Michael Krawinkel, Professor für Ernährung des Menschen, Institut für Ernährungswissenschaft, Justus-Liebig-Universität, Giessen</i>
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM)	<i>Prof. Dr. Berthold Koletzko, Leiter der Abteilung Stoffwechsel und Ernährung, Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München</i>
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)	<i>Prof. Dr. Johannes Zschocke, Direktor der Division für Klinische Genetik, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich</i>
Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie e.V. (DGNR)	<i>PD Dr. Inga Harting, Funktionsoberärztin, Neuroradiologie, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg</i>
Deutsche Gesellschaft für Psychologie e.V. (DGP)	<i>PD Dr. Peter Burgard, Leitender Diplom-Psychologe, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
Österreichische AG Angeborene Stoffwechselstörungen	<i>Prof. Dr. Daniela Karall, Oberärztin, Spezialbereich Stoffwechselstörungen, Universitätsklinik für Kinder-/Jugendheilkunde, Universitätsklinikum Innsbruck, Österreich</i>
Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH)	<i>Prof. Dr. Johannes Zschocke, Direktor der Division für Klinische Genetik, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich</i>
Selbsthilfegruppe „Glutarazidurie e.V.“	<i>Fr. Mirjam Kallmes</i>
Swiss Group for Inborn Errors of Metabolism (SGIEM)	<i>PD Dr. Diana Ballhausen, Cheffe de clinique, Centre des maladies moléculaires, CHUV-Clinique Infantile 02-32, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Schweiz</i>
Verband der Diätassistenten – Deutscher Bundesverband e.V. (VDD)	<i>Fr. Katja Sahn, Diätassistentin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>

## Auswahlkriterien und Werturteile für die Benennung der wissenschaftlichen Belege

### Konsensusverfahren

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

Als Verfahren der *strukturierten Konsensfindung* wurde die Konsensuskonferenz unter unabhängiger neutraler Moderation gewählt. Die Moderation übernahm Herr PD Dr. Thomas Opladen, der insofern neutral und unabhängig war, als er bei der Leitlinienentwicklung nicht eingebunden war und keine Interessenkonflikte vorlagen.

Die Empfehlungen der bisher einmal revidierten Leitlinie (2011) wurden Schritt für Schritt vorgestellt und erforderliche Änderungen von den Sprechern der einzelnen Arbeitsgruppen vorgeschlagen. Analog wurden neue Kernthesen bearbeitet. Die den jeweiligen Vorschlägen zugrundeliegende Literatur war allen Anwesenden vorab bekannt. Zudem wurden definierte, für den Versorgungsablauf relevante und vom AWMF-Regelwerk (1. Auflage, 2012) explizit eingeforderte *Kriterien* für jede Kernthese gemeinsam diskutiert (siehe Abschnitt **Graduierung der Empfehlungen**).

Die Konsensstärke wurde für jede einzelne Empfehlung dokumentiert (starker Konsens bei Zustimmung von >95% der Teilnehmer, Konsens bei 75-95%, mehrheitliche Zustimmung bei 50-75%, bei < 50% kein Konsens). Für alle Empfehlungen konnte Konsens (für sechs Empfehlungen) bzw. ein starker Konsens (für 12 Empfehlungen) erzielt werden. Die detaillierten Ergebnisse finden sich jeweils in den für jede Empfehlung aufgeführten Tabellen (**Kapitel 2**).

Graduierung der Empfehlungen sowie Syntax entsprachen den Empfehlungen des aktuellen AWMF-Regelwerkes (1. Auflage, 2012).

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

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe gaben im Vorfeld der Leitlinienarbeit eine schriftliche Erklärung über Interessenkonflikte ab. Hierzu wurde das Formblatt des AWMF-Regelwerks verwendet, welches materielle und immaterielle Interessen umfasst und tabellarisch darstellt. Die Erklärungen der Interessenkonflikte aller Teilnehmer wurden vom Leitlinienkoordinator und den Arbeitsgruppenleitern bewertet. Zudem wurde innerhalb der Leitliniengruppe das Verfahren zum Umgang mit Interessenkonflikten festgelegt. Leitlinienmitglieder, die einen Interessenskonflikt bekundet hatten, wurden von Abstimmungen zu Einzelempfehlungen, die diesen Interessenskonflikt berührten, ausgeschlossen.

### **Fertigstellung der Leitlinie**

Nach Abschluss der strukturierten Konsensfindung, externer Begutachtung und redaktioneller Endüberarbeitung durch die Koordinatoren wurde die gesamte Leitlinie im E-Mail Umlaufverfahren durch alle Mitglieder der Leitliniengruppe verabschiedet. Mit Zustimmung der Mandatsträger erfolgte damit die Zustimmung der jeweiligen Fachgesellschaft.

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

#### **Literaturrecherche bis einschließlich 2010**

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

#### **Literaturrecherche ab 2011**

Für die Evidenzbasierung für die vorliegende zweite Leitlinienrevision wurde die aktuelle Methodologie von SIGN (SIGN 50, *A guideline developer's handbook, revised edition, October 2014, Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; URL: <http://www.sign.ac.uk>) und AWMF (AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012) angewandt und eine systematische Literaturrecherche publizierter Studien für den Zeitraum 1. Januar 2011 - 27. November 2015 vorgenommen.

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

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

### Graduierung der Empfehlungen

Der Ansatz für die Formulierung und Graduierung der Empfehlungsstärken nach aktuellem AWMF-Regelwerk (1. Auflage, 2012) berücksichtigt auch die Methodologie nach GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*). GRADE stellt eine transparente, am Versorgungsablauf orientierte Struktur für die Entwicklung klinischer Leitlinien dar (Guyatt et al. 2011, GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 64: 383-394; Kunz et al. 2008, *Internist* 49: 673–680). Neue Aspekte der GRADE-Methodologie im Gegensatz zu den bisher verwendeten Methoden sind neben der endpunktbasieren Evidenzkörperanalyse insbesondere die Integration zusätzlicher, am allgemeinen klinischen Versorgungsablauf und der Patientenperspektive orientierter Kriterien, welche die Evidenzstärke hinsichtlich der Graduierung der Empfehlungsstärke ergänzen sollen. Die Evaluation dieser Kriterien für die jeweilige Empfehlung wird vom aktuellen AWMF-Regelwerk explizit eingefordert. Die Graduierung der Empfehlungsstärke basiert somit auf der identifizierten Evidenz(-stärke), der klinischen Expertise und den Patientenpräferenzen und schließt damit auch explizit subjektiv wertende Elemente mitein (AWMF-Regelwerk „Leitlinien“, 1. Auflage, 2012).

Entsprechend wurde für jede Empfehlung zunächst eine zusammenfassende Einschätzung des Evidenzkörpers (siehe *Literaturrecherche*, S.6) vorgenommen und der jeweilige *Evidenzgrad* zusammenfassend in vier Kategorien (*hoch, mäßig, niedrig oder sehr niedrig*) eingeteilt. Der Evidenzgrad ist jeweils in der obersten Spalte der im weiteren Verlauf dieses Reports folgenden tabellarischen Darstellung für jede Empfehlung aufgeführt. Im Rahmen der formalen Konsensfindung innerhalb der Leitliniengruppe wurde die methodisch aufbereitete Evidenz unter klinischen Gesichtspunkten gewertet und zusätzlich die folgenden Kriterien für die Verabschiedung der Empfehlungen sowie Bestimmung von Empfehlungsstärke und -grad diskutiert:

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

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

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

#### **Einteilung des Empfehlungsgrades (nach AWMF-Regelwerk, 1. Auflage, 2012):**

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

#### **Definition des Empfehlungsgrades (nach AWMF-Regelwerk, 1. Auflage, 2012):**

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

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

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

#### „Empfehlungen“ und „Statements“

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

#### Literaturrecherche

Die Literaturrecherche umfasste Medline, Embase, Cochrane Library, MedLink und Orphanet. Internetrecherchen erfolgten zudem auf Websites nationaler und internationaler Gesellschaften für pädiatrische Stoffwechselkrankheiten und Selbsthilfegruppen. Die verwendeten Suchbegriffe waren „glutaric aciduria“, „glutaric acidemia“, „glutaric aciduria type I“, „glutaric acidemia type I“, „glutaryl-CoA dehydrogenase“, „glutaryl CoA dehydrogenase“ und „glutaryl coenzyme A dehydrogenase“. Im Zeitraum 1. Januar 1975 – 31. Dezember 2010, welcher für die erste Revision 2011 analysiert wurde, erbrachte die Suche 613 Treffer. Die hieraus basierende Evidenztabelle wurde für die vorliegende zweite Revision um den Zeitraum ab 1. Januar 2011 - 27. November 2015 ergänzt. Diese Suche erbrachte 138 Treffer. Gelistete Publikationen zur Glutarazidurie Typ II und Typ III sowie grundlagenwissenschaftliche Arbeiten zur Glutarazidurie Typ I wurden von der weiteren Evaluation ausgeschlossen. Ebenso wurden Arbeiten mit deutlichen methodischen Mängeln von der Evaluation ausgeschlossen. Nach Bereinigung der initialen Trefferliste wurden für die vorliegende Revision 56 Arbeiten ausgewählt und evaluiert (siehe **Evidenztabelle**).

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

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

Im Folgenden werden kumulativ die Ergebnisse der Literaturrecherche der ersten Revision 2011 (Zeitraum 1. Januar 1975 – 31.12.2010) sowie der Literaturrecherche der zweiten Revision (Zeitraum 1. Januar 2011 – 27. November 2015) dargestellt:

Die Literaturrecherche ergab keine Arbeiten der Evidenzniveaus 1++, 1+ oder 1-.

Das höchste Evidenzniveau von 2++ fand sich bei drei Studien (Heringer et al 2010; Nasser et al 2009; Watson et al 2006).

Das Evidenzniveau von 2+ fand sich bei 13 Studien (Boy et al. 2013,2015; Garbade et al. 2014, Harting et al 2009; Kölker et al. 2006,2007,2012,2015a,b; Strauss et al. 2003,2007,2011; Viau et al. 2012).

Level von 2- fand sich bei 23 Studien (Bijarnia et al 2008; Bjugstad et al 2000; Boneh et al 2008; Busquets et al 2000; Couce et al. 2013, Georgiou et al. 2014; Gitiaux et al 2008; Gokmen-Ozel et al. 2012; Harting et al. 2015; Hennermann et al 2009; Hoffmann et al 1996; Jamiolkowski et al. 2016; Koeth et al. 2013; Monavari and Naughten 2000; Mohammad et al. 2015; Moore et al. 2012; Mushimoto et al. 2011; Naughten et al 2004; Pfeil et al. 2013; Radha Rama Devi et al. 2016; Wang et al. 2014; Yang et al. 2011; Zaki et al. 2014).

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

### Evidenztabelle

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

Für die Evidenztabelle der Literatur von 1. Januar 1975 – 31. Dezember 2010 wird auf die Dokumente der ersten Leitlinienrevision (2011) verwiesen.

Für die vorliegende zweite Revision wurde die Literatur ab 1. Januar 2011 analog zur Evidenztabelle der ersten Revision anhand der SIGN-Kriterien bewertet. Im Gegensatz zur Evidenztabelle der ersten Revision wurde für die zweite Revision die Qualität der Evidenz zusätzlich anhand definierter weiterer Kriterien der GRADE-Methodologie (*Darstellung der klinischen Endpunkte, Risiko für Bias und Confounding*) kritisch evaluiert und in der Evidenztabelle dokumentiert. Die abschließend bestimmte Evidenzstärke ist in den folgenden Tabellen für jede Empfehlung angegeben.

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

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

Zunächst wird der Wortlaut der Empfehlung angegeben (der Evidenzgrad der Empfehlung ist in Klammern angegeben). Anschließend findet sich eine tabellarische Darstellung aller für die Empfehlung berücksichtigten Kriterien. Am Ende der Tabelle findet sich jeweils eine zusammenfassende Begründung für die Vergabe des jeweiligen Empfehlungsgrades. Unterhalb jeder Tabelle findet sich die nach Auflistung der Literatur des für diese Empfehlung relevanten Evidenzkörpers (siehe auch *Evidenztabelle*) gemäß der Einteilung nach den SIGN-Kriterien.

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



## Diagnostik

**Empfehlung 1.** Bei Verdacht auf Glutarazidurie Typ I sollen Diagnosestellung bzw. differenzialdiagnostische Abklärung, Festlegung von Therapieplänen sowie die Aufklärung und Schulung von Patienten und deren Familien primär in einem Zentrum für angeborene Stoffwechselerkrankungen erfolgen. Erfolgt die Diagnosestellung außerhalb eines Zentrums für angeborene Stoffwechselerkrankungen, soll der Patient für alle weiteren Maßnahmen umgehend an ein solches überwiesen werden (**starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A**).

<b>Empfehlung 1</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	Es gibt eine Studie des SIGN-Levels 2++, die den eindeutigen positiven Effekt der Betreuung der Patienten in einem Stoffwechselzentrum nachweisen konnte (Heringer et al. 2010). Darüberhinaus ist der Inhalt der Empfehlung bislang nicht systematisch untersucht worden.
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Nur eine verfügbare Studie (Heringer et al. 2010); einheitliche Expertenmeinung
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Eine umfassende Aufklärung führt zu weniger Arztkontakten und damit weniger Kosten. Zudem ist die Kosteneffektivität des Neugeborenen Screenings als diagnostische Methode nachgewiesen (Pfeil et al. 2013).
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (15/15)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Die Leitliniengruppe schätzt aus der klinischen Erfahrung heraus die Priorität und klinische Relevanz dieser Empfehlung als sehr hoch ein. Für die Patienten hat die Empfehlung eine sehr hohe Priorität. Die Empfehlung spiegelt zudem einheitlich die klinische Erfahrung der Leitliniengruppe wider. Die Diagnosestellung durch einen Stoffwechselexperten führt zur weiteren Betreuung in einem Stoffwechselzentrum, welche wiederum das klinische Behandlungsergebnis verbessert (Heringer et al. 2010). Diese Studie des SIGN-Levels 2++ ist die einzig verfügbare Evidenz. Es sind den Teilnehmern dramatische klinische Verläufe nach Diagnosestellung bzw. Therapieeinleitung durch Nicht-Stoffwechselspezialisten bekannt. Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden. Der starke Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.

### Evidenzniveau 2++

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

**Empfehlung 2.** Für die Bestätigung eines positiven Screeningbefundes soll eine spezifische Konfirmationsdiagnostik durchgeführt werden. Hierzu gehören die quantitative Bestimmung Konzentrationen von 3-Hydroxyglutarsäure und Glutarsäure im Urin oder im Blut, die Mutationsanalytik des *GCDH*-Gens und/oder die GCDH-Enzymanalytik (**starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A**).

<b>Empfehlung 2</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2+ bis 3 (mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Hoch
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte/klinische Erfahrung</b>	Hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz

<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Die Kosteneffizienz des Neugeborenen Screenings als diagnostische Maßnahme wurde nachgewiesen (Pfeil et al. 2013)
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Molekulargenetische Analysen können an mehreren Instituten/Laboratorien in Deutschland durchgeführt werden. Die GCDH-Enzymanalytik ist aktuell nur in einem Labor in Kopenhagen, Dänemark möglich.
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (15/15)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Es existieren zahlreiche Belege für den positiven Einfluss von frühzeitiger Diagnosestellung durch das Neugeborenen Screening und frühzeitigem Therapiebeginn auf das klinische Behandlungsergebnis. Zudem ist das Neugeborenen Screening eine kosteneffektive Maßnahme. Die Konsistenz der Evidenz ist hoch, die Priorität des Problems sowie die klinische Relevanz werden als hoch eingeschätzt. Ebenso liegt eine hohe Patientenpräferenz vor. Der Nutzen für den Patienten durch die frühzeitige Diagnosestellung und den dadurch ermöglichten frühzeitigen Beginn der Behandlung überwiegt eindeutig den potentiellen Schaden. Die frühzeitige Diagnose ermöglicht den größtmöglichen Therapieeffekt. Der starke Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen. Die dargestellte Empfehlung und der diagnostische Algorithmus (Abb. 1) entsprechen den derzeitigen Abläufen in den an der Erstellung der Leitlinie beteiligten Zentren.

**Evidenzniveau 2+**

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

Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, et al (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* **106**: 430-438.

**Evidenzniveau 2-**

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

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

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

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

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

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

**Evidenzniveau 3**

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

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

Baradaran M, Galehdari H, Aminzadeh M, et al (2012) Molecular determination of glutaric aciduria type I in individuals from southwest Iran. *Arch Iran Med* **17**: 629-632.

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

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

Estrella J, Wilcken B, Carpenter K, et al (2014) Expanded newborn screening in New South Wales: missed cases. *J Inherit Metab Dis* **37**: 881-887.

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

- Lee CS, Chien YH, Peng SF, et al (2013) Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening. *Metab Brain Dis* **28**: 61-67.
- Shigematsu Y, Hata I, Tanaka Y, et al (2005) Stable-isotope dilution gas chromatography-mass spectrometric measurement of 3-hydroxyglutaric acid, glutaric acid and related metabolites in body fluids of patients with glutaric aciduria type 1 found in newborn screening. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **823**: 7-12.
- Yang L, Yin H, Yang R, et al (2011) Diagnosis, treatment and outcome of glutaric aciduria type I in Zhejiang Province China. *Med Sci Monit* **17**: PH55-59.
- Zschocke J, Quak E, Guldborg P, et al (2000) Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet* **37**: 177-181.

**Empfehlung 3.** Bei klinisch, neuroradiologisch oder biochemisch begründetem Verdacht soll eine gezielte Diagnostik durchgeführt werden. Hierzu gehören die quantitative Bestimmung der Konzentrationen von 3-Hydroxyglutarsäure und Glutarsäure im Urin oder im Blut, die Mutationsanalytik des *GCDH*-Gens und/oder die *GCDH*-Enzymanalytik (**starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A**).

<b>Empfehlung 3</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2+ bis 4 (mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Hoch
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken. Die Diagnosestellung durch die gezielte Diagnostik und dadurch mögliche Einleitung der Therapie kann durch Vermeidung der Entstehung möglicher Komplikationen kosteneffektiv sein.
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (15/15)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Zahlreiche Studien beschreiben Patienten, die erst nach dem Auftreten irreversibler neurologischer Symptome diagnostiziert wurden und ein schlechtes neurologisches Outcome aufweisen. Der Therapieeffekt bei symptomatischen Patienten ist gering, wenn auch über ein vereinzelt Ansprechen berichtet wurde. Demgegenüber ist die Implementierung der GA1 in das Neugeborenen-Screening-Programm mit einem positiven Effekt auf das klinische Behandlungsergebnis verbunden. Der Therapieeffekt ist bei asymptomatischen Patienten am deutlichsten ausgeprägt. Die Priorität des Problems sowie die klinische Relevanz werden als hoch eingeschätzt, zudem ist die Konsistenz der Evidenz hoch. Ebenso liegt eine hohe Patientenpräferenz vor. Der Nutzen für den Patienten durch die Diagnosestellung und eingeleitete Therapie überwiegt eindeutig den Schaden. Der starke Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen. Die dargestellte Empfehlung und der diagnostische Algorithmus (Abb. 1) entsprechen den derzeitigen Abläufen in den an der Erstellung der Leitlinie beteiligten Zentren

#### Evidenzniveau 2+

- Garbade SF, Greenberg CR, Demirkol M, et al (2014) Unravelling the complex mri pattern in glutaric aciduria type i using statistical models- a cohort study in 180 patients. *J Inherit Metab Dis* **37**: 763-773.
- Kölker S, Cazorla AG, Valayannopoulos V, et al (2015a) The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis* **38**: 1041-1057.
- Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, et al (2015b) The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis* **38**: 1059-1074.
- Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, et al (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* **106**: 430-438.

#### Evidenzniveau 2-

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

#### Evidenzniveau 3

- Al-Dirbashi OY, Jacob M, Al-Amoudi M, et al (2005) Quantification of glutaric and 3-hydroxyglutaric acids in urine of glutaric acidemia type I patients by HPLC with intramolecular excimer-forming fluorescence derivatization. *Clin Chim Acta* **359**: 179-188.
- Al-Dirbashi OY, Kölker S, Ng D, et al (2010) Diagnosis of glutaric aciduria type 1 by measuring 3-hydroxyglutaric acid in dried urine spots by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* **34**: 173-180.
- Badve MS, Bhuta S, McGill J (2015) Rare presentation of a treatable disorder: Glutaric aciduria type 1. *N Z Med J* **128**: 61-64.
- Baric I, Wagner L, Feyh P, et al (1999) Sensitivity of free and total glutaric and 3-hydroxyglutaric acid measurement by stable isotope dilution assays for the diagnosis of glutaric aciduria type I. *J Inherit Metab Dis* **22**: 867-882.
- Fraidakis MJ, Liadinioti C, Stefanis L, et al (2015) Rare late-onset presentation of glutaric aciduria type I in a 16-year-old woman with a novel gcdh mutation. *JIMD Rep* **1**: 85-92.
- Goodman SI, Stein DE, Schlesinger S, et al (1998) Glutaryl-CoA dehydrogenase mutations in glutaric acidemia (Type I): Review and report of thirty novel mutations. *Hum Mutat* **12**: 141-144.
- Gupta N, Singh PK, Kumar M, et al (2015) Glutaric acidemia type 1-clinico-molecular profile and novel mutations in gcdh gene in Indian patients. *JIMD Rep* **21**: 45-55.
- Herskovitz M, Goldsher D, Sela BA, et al (2013) Subependymal mass lesions and peripheral polyneuropathy in adult-onset glutaric aciduria type I. *Neurology* **81**: 849-850.
- Jamuar SS, Newton SA, Prabhu SP, et al (2012) Rhabdomyolysis, acute renal failure, and cardiac arrest secondary to status dystonicus in a child with glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* **106**: 488-490.
- Kamate M, Patil V, Chetal V, et al (2012) Glutaric aciduria type I: A treatable neurometabolic disorder. *Ann Indian Acad Neurol* **15**: 31-34.
- Ma J, Tan L, Chen S (2013) A case of choreoathetosis due to glutaric aciduria type 1. *Mov Disord* **28**: 1808.
- Marti-Masso JF, Ruiz-Martínez J, Makarov V, et al (2012) Exome sequencing identifies GCDH (glutaryl-CoA dehydrogenase) mutations as a cause of a progressive form of early-onset generalized dystonia. *Hum Genet* **131**: 435-442.
- Pierson TM, Nezhad M, Tremblay MA, et al (2015) Adult-onset glutaric aciduria type I presenting with white matter abnormalities and subependymal nodules. *Neurogenetics* **16**: 325-328.
- Shigematsu Y, Hata I, Tanaka Y, et al (2005) Stable-isotope dilution gas chromatography-mass spectrometric measurement of 3-hydroxyglutaric acid, glutaric acid and related metabolites in body fluids of patients with glutaric aciduria type 1 found in newborn screening. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **823**: 7-12.
- Tortorelli S, Hahn SH, Cowan TM, et al (2005) The urinary excretion of glutarylcarnitine is an informative tool in the biochemical diagnosis of glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* **84**: 137-143.
- Zielonka M, Braun K, Bengel A, et al (2015) Severe acute subdural hemorrhage in a patient with glutaric aciduria type I after minor head trauma: A case report. *J Child Neurol* **30**: 1065-1069.
- Zschocke J, Quak E, Guldberg P, et al (2000) Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet* **37**: 177-181.

#### Evidenzniveau 4

- Vester ME, Bilo RA, Karst WA, et al (2015) Subdural hematomas: Glutaric aciduria type 1 or abusive head trauma? A systematic review. *Forensic Sci Med Pathol* **11**: 405-415.

**Empfehlung 4.** Bei Kindern mit subduralen Blutungen/Hygromen (inkl. bei Verdacht auf Schütteltrauma) oder V.a. bitemporale Arachnoidalzysten soll differentialdiagnostisch eine Glutarazidurie Typ I gemäß dem Algorithmus der gezielten Diagnostik (siehe Abb. 1) abgeklärt werden (**starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A**).

<b>Empfehlung 4</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2+ bis 4 (mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch

<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Mäßig
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte</b>	Hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Aus ethischer Sicht sollte bei dieser klinischen Fragestellung immer eine diagnostische Abklärung erfolgen.
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (16/16)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Mehrere Fallberichte zeigen, dass die Glutarazidurie Typ I mit einer nicht-akzidentellen Kopfverletzung (Schädeltrauma) verwechselt werden kann (et vice versa). Obwohl diese Assoziation meist nur auf Einzelfallniveau (sowie in einem Review) beschrieben wurde, hat die klare Differenzierung dieser beiden Entitäten große praktische (medizinische und forensische) Bedeutung. Das Problem weist somit eine hohe Priorität und klinische Relevanz auf. Für den Patienten überwiegt der Nutzen eindeutig den Schaden. Der starke Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.

**Evidenzniveau 2+**

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

**Evidenzniveau 3**

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

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

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

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

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

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

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

Martinez-Lage JF, Casas C, Fernandez MA, et al (1994) Macrocephaly, dystonia, and bilateral temporal arachnoid cysts: glutaric aciduria type 1. *Childs Nerv Syst* **10**: 198-203.

Morris AAM, Hoffmann GF, Naughten ER, et al (1999) Glutaric aciduria and suspected child abuse. *Arch Dis Child* **80**: 404-405.

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

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

**Evidenzniveau 4**

Vester ME, Bilo RA, Karst WA, et al (2015) Subdural hematomas: Glutaric aciduria type 1 or abusive head trauma? A systematic review. *Forensic Sci Med Pathol* **11**: 405-415.

**Metabolische Basistherapie**

**Empfehlung 5.** Die spezifische Therapie soll durch ein interdisziplinäres Team in einem spezialisierten Stoffwechselzentrum eingeleitet und regelmäßig evaluiert werden (**starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A**).

<b>Empfehlung 5</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2++ bis 4 (hoch bis mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Mäßig
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden.

<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken. Grundsätzlich sollte ein Patient mit einer seltenen Erkrankung von einem Spezialisten-Team auf diesem Gebiet betreut werden.
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (16/16)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Eine Studie (Heringer et al. 2010) konnte eindeutig belegen, dass die Wahl des Behandlungszentrum (d.h. Stoffwechsellabor versus Klinik ohne Stoffwechselschwerpunkt) das neurologische Outcome entscheidend beeinflusst. Die Erstellung von spezifischen, altersadaptierten Therapieplänen, die Schulung der Eltern und Patienten (z. B. in Diätfragen), die komplexe Verlaufsuntersuchung und die Gewährleistung einer 24h-Versorgung an 7 Tagen der Woche im Falle einer Notfallsituation setzen ein erfahrenes Team und die erforderliche Infrastruktur voraus, welche in vollem Umfang nur von einem Stoffwechsellabor gewährleistet werden kann. Dies ist auch im Interesse der Patienten. Der Nutzen für den Patienten aus dieser Betreuung überwiegt eindeutig den Schaden. Die klinische Relevanz ist sehr hoch. Der starke Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.

**Evidenzniveau 2++**

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

**Evidenzniveau 4**

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

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

**Empfehlung 6.** Eine lysinarme Diät soll bis zum 6. Lebensjahr durchgeführt werden. Für die Aminosäuresupplementation sollen lysinfreie, tryptophanreduzierte Aminosäuremischungen eingesetzt werden (**starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A**).

<b>Empfehlung 6</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2++ bis 4 (hoch bis mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Hoch
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	i.d.R. gute Akzeptanz der Diättherapie durch die Eltern, hohe Präferenz für die Patienten
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken. Die Therapie kann neurologische Folgeschäden und damit verbundene Kosten bei einem Großteil der Patienten verhindern
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (16/16)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Der Evidenzgrad sowie die Konsistenz der Evidenz für den positiven Effekt der metabolischen Basistherapie auf das klinische Behandlungsergebnis sind hoch. Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden, da bei den allermeisten Patienten schwerwiegende, irreversible neurologische Symptome durch die Behandlung vermieden werden können. Die Diät wird von den Familien i.d.R. gut akzeptiert, die Machbarkeit ist gut. Die Verhinderung neurologischer Folgeschäden durch die Behandlung ist

	zudem kosteneffektiv. Die Anwendbarkeit ist gut. Der starke Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.
--	---

**Evidenzniveau 2++**

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

**Evidenzniveau 2+**

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

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

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

Kölker S, Boy SP, Heringer J, et al (2012) Complementary dietary treatment using lysine-free, arginine-fortified amino acid supplements in glutaric aciduria type I - a decade of experience. *Mol Genet Metab* **107**: 72-80.

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

Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, et al (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* **106**: 430-438.

**Evidenzniveau 2-**

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

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

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

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

Naughten ER, Mayne PD, Monavari AA, et al (2004) Glutaric Aciduria Type I, Outcome in the Republic of Ireland. *J Inherit Metab Dis* **27**: 917-920.

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

**Evidenzniveau 3**

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

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

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

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

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

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

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

**Evidenzniveau 4**

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

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

**Empfehlung 7.** Nach dem 6. Lebensjahr sollte eine altersadaptierte, proteinkontrollierte Ernährung, die sich an den Mindestzufuhrempfehlungen orientiert, durchgeführt werden. Die Übergangsphase sollte durch eine spezifische Diätberatung begleitet und unterstützt werden (**Empfehlung, Empfehlungsgrad B**).

<b>Empfehlung 7</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	Mäßig
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch

Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße	Hoch
Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung	Hoch
Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs unerwünschte Wirkung)	Nutzen überwiegt wahrscheinlich dem Schaden (weniger eindeutig; Langzeitverlauf noch unklar)
Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)	Hohe Präferenz für die Patienten
Ethische, rechtliche Erwägungen	Keine Bedenken
Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)	Keine Bedenken
Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem	Gut
Umsetzbarkeit im Alltag	Gut
Empfehlungsgrad	(Abgeschwächte) Empfehlung, Empfehlungsgrad B
Konsensstärke	Konsens (15/16 bei 1 Enthaltung)
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades	Nach dem 6. Lebensjahr gibt es keine Evidenz für die Überlegenheit einer lysinarmen Diättherapie im Vergleich zu einer proteinkontrollierten Ernährung. Der Langzeitverlauf bei den Patienten ist allerdings ungewiß. Auch im späteren Verlauf kann es zu neurologischen Symptomen sowie auch Nierenfunktionsstörungen kommen. Daher ist auch nach dem 6. Lebensjahr eine Fortsetzung der Diätbehandlung auf der Grundlage eines weniger strikten Protokolls zu empfehlen. Der Evidenzgrad ist niedrig, der Nutzen für den Patienten überwiegt (wahrscheinlich) den Schaden. Der abgeschwächte Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.

**Evidenzniveau 2+**

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

**Evidenzniveau 2-**

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

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

**Evidenzniveau 3**

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

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

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

**Empfehlung 8.** L-Carnitin sollte lebenslang supplementiert werden. Ziel ist eine Normalisierung des freien Carnitins im Plasma (**Empfehlung, Empfehlungsgrad B**).

<b>Empfehlung 8</b>	
Evidenzgrad	2++ bis 4 (hoch bis mäßig)
Priorität des Problems	Hoch
Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße	Mäßige Konsistenz der Evidenz, der selektive Effekt für die Gabe von Carnitin wurde bisher nicht belegt.
Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung	Hoch. Den Teilnehmern sind dramatische Verläufe der Komplikationen eines sekundären Carnitinmangels bekannt.
Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen	Der Nutzen für den Patienten überwiegt den Schaden.
Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)	Hoch
Ethische, rechtliche Erwägungen	Keine Bedenken
Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)	Keine Bedenken
Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem	Gut
Umsetzbarkeit im Alltag	Gut. I.d.R. wird die Supplementierung gut toleriert. Nebenwirkungen (v.a. Fischgeruch) treten selten und erst bei hoher Dosierung auf.
Empfehlungsgrad	(Abgeschwächte) Empfehlung, Empfehlungsgrad B
Konsensstärke	Starker Konsens (16/16)
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades	Die Carnitinsupplementation als Teil der metabolischen Basistherapie senkt nach heutigem Verständnis das Risiko für das Auftreten einer Dystonie bei früh diagnostizierten Patienten und



	senkt die Mortalität bei symptomatischen Patienten. Es gibt allerdings keine randomisierten, kontrollierten Studien, die die günstige, selektive Wirkung der Carnitinsupplementation auf den Krankheitsverlauf untersucht haben. Die Konsistenz der Evidenz ist mäßig. Die klinische Relevanz ist sehr hoch, den Teilnehmern sind dramatische Verläufe der Komplikationen eines sekundären Carnitinmangels (wie er bei Patienten mit Glutarazidurie Typ I regelhaft vorkommt), bekannt. Der Nutzen überwiegt den Schaden für den Patienten. Die Machbarkeit ist hoch, die Behandlung wird i.d.R. gut akzeptiert und toleriert. Der abgeschwächte Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.
--	--

**Evidenzniveau 2++**

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

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

**Evidenzniveau 2+**

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

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

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

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

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

**Evidenzniveau 2-**

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

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

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

Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, et al (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* **106**: 430-438.

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

**Evidenzniveau 3**

Kyllerman M, Skjeldal O, Christensen E, et al (2004) Long-term follow-up, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaric aciduria type 1. *Eur J Paediatr Neurol* **8**: 121-129.

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

Lipkin PH, Roe CR, Goodman SI, et al (1988) A case of glutaric aciduria type I: effect of riboflavin and carnitine. *J Pediatr* **112**: 62-65.

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

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

**Evidenzniveau 4**

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

Walter JH (2003) L-Carnitine in inborn errors of metabolism: What is the evidence? *J Inherit Metab Dis* **26**: 181-188.

## Notfalltherapie

**Empfehlung 9.** Die Notfalltherapie soll ohne Verzögerung und in gebotener Intensität bei Infektionskrankheiten, Impfreaktionen oder im Rahmen des perioperativen Managements während der vulnerablen Phase für das Auftreten einer akuten encephalopathischen Krise (bis zum vollendeten 6. Lebensjahr) durchgeführt werden (**starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A**).

<b>Empfehlung 9</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2++ bis 3 (hoch bis mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Sehr hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Hoch
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Sehr hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden.
<b>Patientenpräferenzen</b>	Höchste Präferenz
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte</b>	Die Notfalltherapie ist nicht kostenintensiv.
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A
<b>Konsensstärke:</b>	Starker Konsens (16/16)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Das Notfallmanagement beugt der Entwicklung encephalopathischer Krisen vor. Der verzögerte Start der Notfalltherapie stellt ein sehr hohes Risiko für die Entwicklung einer Dystonie dar. Damit sind die Priorität des Problems und die klinische Relevanz als sehr hoch einzustufen. Eine Studie (Heringer et al. 2010) konnte eindeutig zeigen, dass eine inadäquat oder verspätet durchgeführte Notfalltherapie ein sehr hohes Risiko für das Auftreten einer schweren dystonen Bewegungsstörung hat. Der Nutzen für den Patienten überwiegt somit eindeutig den Schaden, da schwere neurologische Folgeschäden vermieden werden. Die Patientenpräferenz ist sehr hoch. Die Machbarkeit und Verfügbarkeit der Behandlung ist gut, es gibt keine ökonomischen Bedenken. Die Notfalltherapie hat sich in den letzten Jahren als fester Bestandteil der Kombinationstherapie etabliert. Der starke Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.

### Evidenzniveau 2++

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

### Evidenzniveau 2+

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

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

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

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

### Evidenzniveau 2-

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

Boneh A, Beauchamp M, Humphrey M, et al (2008) Newborn screening for glutaric aciduria type I in Victoria: treatment and outcome. *Mol Genet Metab* **94**: 287-291.

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

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

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

- Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB, et al (1996) Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* **27**: 115-123.
- Lee CS, Chien YH, Peng SF, et al (2013) Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening. *Metab Brain Dis* **28**: 61-67.
- Monavari AA, Naughten ER (2000) Prevention of cerebral palsy in glutaric aciduria type I by dietary management. *Arch Dis Child* **82**: 67-70.
- Naughten ER, Mayne PD, Monavari AA, Goodman SI, Sulaiman G, Croke DT (2004) Glutaric Aciduria Type I, Outcome in the Republic of Ireland. *J Inherit Metab Dis* **27**: 917-920.
- Strauss KA, Brumbaugh J, Duffy A, et al (2011) Safety, efficacy and physiological actions of a lysine-free, arginine-rich formula to treat glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: Focus on cerebral amino acid influx. *Mol Genet Metab* **104**: 93-106.
- Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, et al (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* **106**: 430-438.
- Yang L, Yin H, Yang R, et al (2011) Diagnosis, treatment and outcome of glutaric aciduria type I in Zhejiang Province, China. *Med Sci Monit* **17**: PH55-59.

**Evidenzniveau 3**

- Kamate M, Patil V, Chetal V, et al (2012) Glutaric aciduria type I: A treatable neurometabolic disorder. *Ann Indian Acad Neurol* **15**: 31-34.
- Marigliano M, Anton G, Sabbion A, et al (2013) Difficult management of glucose homeostasis in a 21-month-old child with type 1 diabetes and unknown glutaric aciduria type I: a case report. *Diabetes Care* **36**: e135-136.
- Pusti S, Das N, Nayek K, et al (2014) A treatable neurometabolic disorder: glutaric aciduria type 1. *Case Rep Pediatr* **2014**: 256356.

**Evidenzniveau 4**

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

**Empfehlung 10.** Die Notfalltherapie nach dem 6. Lebensjahr kann während schwerer Erkrankungen oder operativen Eingriffen in Analogie zum Notfallmanagement der jüngeren Altersgruppe durchgeführt werden (**Offene Empfehlung, Empfehlungsgrad 0**).

<b>Empfehlung 10</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	3 (niedrig)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Niedrig, keine neue (höhere) Evidenz seit 2011
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Mäßig bis hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt (wahrscheinlich) den Schaden
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Höchste Präferenz
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken (Vermeiden von „Overtreatment“)
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Hoch
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Hoch
<b>Empfehlungsgrad</b>	Offene Empfehlung, Empfehlungsgrad 0
<b>Konsensstärke:</b>	Konsens (15/16 bei 1 Enthaltung)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Nach dem 6. Lebensjahr wurde bisher von keinen akuten enzephalopathischen Krisen berichtet. Dennoch kann die Möglichkeit einer zerebralen Schädigung und damit verbundenen neurologischen Schäden im Rahmen kataboler Krisen auch nach dem 6. Lebensjahr nicht vollständig ausgeschlossen werden (hohe klinische Relevanz). Der Nutzen für den Patienten überwiegt (wahrscheinlich) den Schaden. Daher ist die Indikation zur Notfalltherapie in dieser Altersklasse großzügig zu stellen. Es liegen allerdings nur Einzelfallberichte zur Notfallbehandlung bei erwachsenen Patienten sowie älteren Kindern vor. Der Evidenzgrad und die Konsistenz der Evidenz sind insgesamt niedrig. Der offene Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.

**Evidenzniveau 3**

- Ituk US, Allen TK, Habib AS (2013) The peripartum management of a patient with glutaric aciduria type 1. *J Clin Anesth* **25**: 141-145.
- Jamuar SS, Newton SA, Prabhu SP, et al (2012) Rhabdomyolysis, acute renal failure, and cardiac arrest secondary to status dystonicus in a child with glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* **106**: 488-490.

## Management neurologischer Komplikationen

**Empfehlung 11.** Diagnose und Therapie neurologischer (z.B. Epilepsie, Bewegungsstörungen) und neurochirurgischer Komplikationen (z.B. bitemporale Arachnoidalzysten, subdurale Hygrome) sollen durch einen Neuropädiater bzw. Neurochirurgen in Zusammenarbeit mit den Stoffwechselspezialisten erfolgen (**starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A**).

<b>Empfehlung 11</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2- bis 3 (mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Es impliziert die klinische Rationale und Logik, dass eine spezifische Fachdiagnose durch den jeweiligen Fachspezialisten betreut wird.
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken. Ein Patient mit Bewegungsstörung sollte von einem Spezialisten auf diesem Gebiet betreut werden.
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (16/16)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Die Empfehlung spiegelt einheitlich die klinische Erfahrung der Leitliniengruppe wider, zudem impliziert es der allgemeine klinische Rationale und Logik, dass eine spezifische Fachdiagnose durch einen jeweiligen Fachspezialisten betreut wird. Die Leitliniengruppe schätzt die Priorität des Problems als hoch ein. Aus Sicht der Patienten ist eine Betreuung durch den jeweiligen Fachspezialisten ebenfalls wünschenswert und hat eine hohe Präferenz. Der Nutzen für den Patienten durch diese Form der Betreuung überwiegt eindeutig den Schaden. Obwohl der Evidenzgrad nur mäßig ist, ist aus klinischen und patientenorientierten Gesichtspunkten der starke Empfehlungsgrad nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.

### Evidenzniveau 2-

- Gitiaux C, Roze E, Kinugawa K, et al (2008) Spectrum of movement disorders associated with glutaric aciduria type 1: a study of 16 patients. *Mov Disord* **23**: 2392-2397.
- Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB, et al (1996) Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* **27**: 115-123.
- Kyllerman M, Skjeldal O, Christensen E, et al (2004) Long-term follow-up, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaric aciduria type 1. *Eur J Paediatr Neurol* **8**: 121-129.
- Wang Q, Li X, Ding Y, et al (2014) Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type 1. *Brain Dev* **36**: 813-822.

### Evidenzniveau 3

- Air EL, Ostrem JL, Sanger TD, et al (2011) Deep brain stimulation in children: experience and technical pearls. *J Neurosurg Pediatr* **8**: 566-574.
- Cerisola A, Campistol J, Pérez-Duenas B, et al (2009) Seizures versus dystonia in encephalopathic crisis of glutaric aciduria type I. *Pediatr Neurol* **40**: 426-431.
- Burlina AP, Zara G, Hoffmann GF, et al (2004) Management of movement disorders in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: Anticholinergic drugs and botulinum toxin as additional therapeutic options. *J Inher Metab Dis* **27**: 911-915.
- Carman KB, Aydogdu SD, Yakut A, et al (2012) Glutaric aciduria type 1 presenting as subdural haematoma. *J Paediatr Child Health* **48**: 712.
- Kyllerman M, Skjeldal OH, Lundberg M, et al (1994) Dystonia and dyskinesia in glutaric aciduria type I: Clinical heterogeneity and therapeutic considerations. *Mov Disord* **9**: 22-30.
- McClelland VM, Bakalinova DB, Hendriks C, et al (2009) Glutaric aciduria type 1 presenting with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* **51**: 235-239.
- Hald JK, Nakstad PH, Skjeldal OH, et al (1991) Bilateral arachnoid cysts of the temporal fossa in four children with glutaric aciduria type I. *Am J Neuroradiol* **12**: 407-409.
- Jamjoom ZA, Okamoto E, Jamjoom AH, et al (1995) Bilateral arachnoid cysts of the sylvian region in female siblings with glutaric aciduria type I. Report of two cases. *J Neurosurg* **82**: 1078-1081.

- Jamuar SS, Newton SA, Prabhu SP, et al (2012) Rhabdomyolysis, acute renal failure, and cardiac arrest secondary to status dystonicus in a child with glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* **106**: 488-490.
- Martinez-Lage JF, Casas C, Fernandez MA, et al (1994) Macrocephaly, dystonia, and bilateral temporal arachnoid cysts : glutaric aciduria type 1. *Childs Nerv Syst* **10**: 198-203.
- Marti-Masso JF, Ruiz-Martínez J, Makarov V, et al (2012) Exome sequencing identifies GCDH (glutaryl-CoA dehydrogenase) mutations as a cause of a progressive form of early-onset generalized dystonia. *Hum Genet* **131**: 435–442.
- Lee CS, Chien YH, Peng SF, et al (2013) Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening. *Metab Brain Dis* **28**: 61-67.
- Lütcherath V, Waaler PE, Jellum E, et al (2000) Children with bilateral temporal arachnoid cysts may have glutaric aciduria type 1 (GAT1); operation without knowing that may be harmful. *Acta Neurochir (Wien)* **142**: 1025-1030.
- Woelfle J, Kreft B, Emons D, et al (1996) Subdural hematoma and glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* **26**: 779-781.
- Zielonka M, Braun K, Bengel A, et al (2015) Severe acute subdural hemorrhage in a patient with glutaric aciduria type I after minor head trauma: A case report. *J Child Neurol* **30**: 1065-1069.

#### Evidenzniveau 4

- Vester ME, Bilo RA, Karst WA, et al (2015) Subdural hematomas: Glutaric aciduria type 1 or abusive head trauma? A systematic review. *Forensic Sci Med Pathol* **11**: 405-415.

#### Zusätzliche Erläuterung

Bislang liegen nur Einzelfallberichte zu neurochirurgischen Interventionen bei Kindern mit Glutarazidurie Typ I und Arachnoidalzysten bzw. subduralen Blutungen/Hygromen vor. Der Nutzen einer neurochirurgischen Intervention ist laut der vorliegenden Literatur und der Erfahrung der Leitliniengruppe derzeit als zweifelhaft anzusehen. Insbesondere bei Kindern, bei denen vor dem Eingriff die Diagnose Glutarazidurie Typ I nicht bekannt war, kam es z.T. zu einer erheblichen klinischen Verschlechterung. Die Entscheidung zu einer neurochirurgischen Intervention sollte deshalb immer nur im Einzelfall und nach ausführlicher interdisziplinärer Beratung vorgenommen werden.

## Therapiemonitoring

**Empfehlung 12.** Der Therapieerfolg und das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen sollen im Rahmen regelmäßiger Verlaufsuntersuchungen evaluiert werden. Beim Auftreten neuer Probleme oder bei Abweichungen von der Therapie soll das Monitoring intensiviert werden. Die Endpunkte regelmäßiger Verlaufsuntersuchungen sind in den Empfehlungen #14 bis #18 sowie Tab. 4 dargelegt (**starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A**).

<b>Empfehlung 12</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2++ bis 3 (hoch bis mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Hoch
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Jeweils abhängig vom Endpunkt
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden. Durch klinisches Monitoring entstehen für den Patienten keine Risiken.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz, die Eltern wünschen Monitoring u.a. zur Feststellung des Erfolgs präventiver Maßnahmen.
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Ethische Verpflichtung gegenüber dem Patienten.
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Eine frühe Detektion möglicher Nebenwirkungen (Wachstumsstörung, Laborauffälligkeiten etc.) ist kosteneffektiv, da mögliche Sekundärfolgen frühzeitig behandelt werden können. Unnötige, nicht relevante Untersuchungen sollten nicht durchgeführt werden.
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A
<b>Konsensstärke</b>	15/15 (starker Konsens)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Das Monitoring definierter klinischer Endpunkte im Rahmen regelmäßiger Verlaufsuntersuchungen hat eine hohe klinische Relevanz. Für den Patienten überwiegt eindeutig der Nutzen des Monitorings den Schaden durch potentielle Sekundärfolgen, zudem ist die Maßnahme kosteneffektiv, da mögliche Folgekosten vermieden werden. Es besteht eine hohe Patientenpräferenz. Der Erfolg der präventiven Therapie kann durch klinisches Monitoring

	erfasst und den Eltern bzw. dem Patienten damit aktiv „demonstriert“ werden. Die Konsistenz der Evidenz ist hoch. Der starke Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.
--	--

**Evidenzniveau 2<sup>++</sup>**

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

**Evidenzniveau 2<sup>+</sup>**

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

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

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

Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, et al (2015b) The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis* **38**: 1059-1074.

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

**Evidenzniveau 2-**

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

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

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

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

**Evidenzniveau 3**

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

Ma L, Savory S, Agim NG (2013) Acquired protein energy malnutrition in glutaric acidemia. *Pediatr Dermatol* **30**: 502-504.

**Evidenzniveau 4**

Glasziou P, Irwig L, Mant D (2005) Monitoring in chronic disease: a rational approach. *BMJ* **330**: 644-648.

**Empfehlung 13. Patienten mit Schädeltrauma sollten stationär überwacht werden (Empfehlung, Empfehlungsgrad B).**

<b>Empfehlung 13</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	3 bis 4 (niedrig)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Hoch
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Gut
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken. Mögliche Sekundärfolgen von Hirnblutungen können bei stationärer Überwachung frühzeitig erkannt und entsprechend behandelt werden.
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	(Abgeschwächte) Empfehlung, Empfehlungsgrad B
<b>Konsensstärke</b>	Konsens (15/16 bei 1 Enthaltung)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Bei Patienten kann nach Schädel-Hirn-Trauma auch ohne Makrozephalie und bei bestehender Behandlung im Einzelfall ein erhöhtes Risiko für subdurale Blutungen bestehen. Daher sollte bei diesen Patienten stets eine stationäre Überwachung erfolgen.

	Mögliche Sekundärfolgen bzw. Komplikationen einer Hirnblutung können somit frühzeitig erkannt werden, somit besteht eine hohe klinische Relevanz, eine hohe Priorität des Problems bei guter Machbarkeit für und Akzeptanz durch die Patienten. Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden. Die vorliegende Evidenz basiert allerdings primär auf Einzelfallberichten. Der abgeschwächte Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.
--	--

**Evidenzniveau 3**

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

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

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

**Evidenzniveau 4**

Vester ME, Bilo RA, Karst WA, et al (2015) Subdural hematomas: Glutaric aciduria type 1 or abusive head trauma? A systematic review. *Forensic Sci Med Pathol* **11**: 405-415.

**Empfehlung 14.** Die Untersuchung der Glutarsäure- und 3-Hydroxyglutarsäure-Konzentrationen im Urin sollte für die Verlaufsuntersuchung nicht eingesetzt werden (**Empfehlung, Empfehlungsgrad B**).

<b>Empfehlung 14</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2+ bis 3 (mäßige)
<b>Priorität des Problems</b>	Niedrig
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Hoch
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Niedrig
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs unerwünschte Wirkung)</b>	Kein Nutzen, aber auch kein Schaden für den Patienten
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Niedrige Präferenz, allerdings weniger notwendige Untersuchungen (z.B. keine Urinabgabe bei ambulanten Kontrollterminen mehr notwendig)
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Zusätzliche Kosten werden vermieden
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Für eine Bestimmung wäre eine Urinprobe bei jeder Vorstellung erforderlich
<b>Empfehlungsgrad</b>	(Abgeschwächte) Empfehlung, Empfehlungsgrad B
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (15/15)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Mehrere Studien zeigen, dass die Konzentrationen von Glutarsäure und 3-Hydroxyglutarsäure im Urin nicht mit klinischen Verlaufsparametern korrelieren und sich daher nicht als Biomarker eignen. Daher sind regelmäßige Bestimmungen dieser Metabolite aus klinischer Sicht nicht notwendig. Hierdurch sind weniger biochemische Verlaufsuntersuchungen erforderlich, zudem müssen keine regelmäßigen Urinproben gewonnen werden, was für die Patienten einen Vorteil darstellt. Zudem werden unnötige Kosten vermieden (positiver Effekt auf den Ressourcenverbrauch). Das Problem hat eine vergleichsweise niedrige Priorität, es ergibt sich nur eine geringe klinische Relevanz. Die Konsistenz der vorhandenen Evidenz ist hoch, der Evidenzgrad mäßig. Der abgeschwächte Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.

**Evidenzniveau 2+**

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

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

Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, et al (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* **106**: 430-438.

**Evidenzniveau 2-**

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

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

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

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

#### Evidenzniveau 3

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

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

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

**Empfehlung 15.** Plasma-Aminosäuren (möglichst 3-4 h postprandial) sollen bei Patienten, die eine lysinarme Diät erhalten, regelmäßig quantifiziert werden. Ziel sind altersentsprechend normale Konzentrationen der essentiellen Aminosäuren im Plasma (**starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A**).

<b>Empfehlung 15</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2+ bis 4 (mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Hoch
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Hoch (Steuerung der Diät, frühzeitiges Erkennen einer unzureichenden Versorgung mit essentiellen Aminosäuren mit der Gefahr einer Wachstumsstörung, oder Katabolismus). Es besteht zudem das Risiko für eine Fehlanwendung der Empfehlungen. Die Untersuchung dient dann als Frühwarnsystem vor dem Eintreten von klinisch relevanten Mangelzuständen.
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt eindeutig den Schaden.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken. Unter einer bilanzierten Diät sollte prinzipiell ein Monitoring der diätetisch begrenzten Parameter durchgeführt werden.
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A
<b>Konsensstärke</b>	Konsens (14/15 bei 1 Enthaltung)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Die regelmäßige Bestimmung der Plasma-Aminosäuren unter Diätbehandlung hat eine hohe klinische Relevanz und Priorität und dient als Frühwarnsystem möglicher Mangelzustände. Prinzipiell sollte unter bilanzierter Diät immer ein entsprechendes Monitoring durchgeführt werden. Dies entspricht eindeutig der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Für den Patienten überwiegt eindeutig der Nutzen den Schaden, Akzeptanz und Machbarkeit für den Patienten sind gut. Die Konsistenz der Evidenz ist hoch. Der starke Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.

#### Evidenzniveau 2+

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

Kölker S, Boy SP, Heringer J, et al (2012) Complementary dietary treatment using lysine-free, arginine-fortified amino acid supplements in glutaric aciduria type I - a decade of experience. *Mol Genet Metab* **107**: 72-80.

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

Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, et al (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* **106**: 430-438.



**Evidenzniveau 2-**

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

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

**Evidenzniveau 3**

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

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

**Evidenzniveau 4**

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

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

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

**Empfehlung 16. Der Carnitingehalt im Plasma sollte regelmäßig untersucht werden (Empfehlung, Empfehlungsgrad B).**

<b>Empfehlung 16</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2+ bis 4 (mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Mäßig bis hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Niedrig bis mäßig (keine systematischen Studien)
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Hoch, denn die Gefahr der sekundären Carnitindepletion ist hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt den Schaden (weniger eindeutig).
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Keine Bedenken
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	(Abgeschwächte) Empfehlung, Empfehlungsgrad B
<b>Konsensstärke</b>	Konsens (15/16 bei 1 Enthaltung)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Die Kontrolle des Carnitingehalts im Plasma dient der Überwachung der therapeutischen Carnitinsupplementierung sowie der frühzeitigen Erkennung der häufig beobachteten sekundären Carnitindepletion (mit den damit verbundenen Gesundheitsrisiken). Die Carnitinsupplementierung als Teil der Dauertherapie ist mit einem positiven klinischen Behandlungsergebnis verbunden. Damit besteht eine hohe klinische Relevanz. Die klinische Erfahrung ist groß. Zusätzlich ist durch die Bestimmung des Carnitingehalts auch eine Einschätzung der Compliance des Patienten möglich. Der Evidenzgrad ist mäßig. Der abgeschwächte Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen.

**Evidenzniveau 2+**

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

**Evidenzniveau 2-**

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

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

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

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

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

Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, et al (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* **106**: 430-438.

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

#### Evidenzniveau 3

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

#### Evidenzniveau 4

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

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

**Empfehlung 17.** Neuroradiologische Untersuchungen sollten bei klinisch-neurologischer Verschlechterung durchgeführt werden (**Empfehlung, Empfehlungsgrad B**).

<b>Empfehlung 17</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2+ bis 4 (mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Mäßig
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Mäßig
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Hoch
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt den Schaden bei neurologischer Verschlechterung bzw. bei Z.n. Schädeltrauma. Für serielle Untersuchungen ohne klinische Verschlechterung gibt es keinen Nutzen für den Patienten.
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Nur notwendige Untersuchungen sollten durchgeführt werden.
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Vermeidung unnötiger Kosten
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	(Abgeschwächte) Empfehlung, Empfehlungsgrad B
<b>Konsensstärke</b>	Konsens (15/16 bei 1 Enthaltung)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Kraniale MRT-Untersuchungen zeigen häufig ein charakteristisches Muster mit Veränderungen der grauen und weißen Substanz und eine Erweiterung der äußeren Liquorräume. MRT-Untersuchungen haben allerdings bislang keinen gesicherten Stellenwert in der regulären Verlaufsuntersuchung (kein Nutzen für den Patienten, allerdings auch kein Schaden). Durch Vermeidung unnötiger Untersuchungen können unnötige Kosten vermieden werden (positiver Effekt auf den Ressourcenverbrauch). Bei neurologischer Verschlechterung des Patienten sollte allerdings stets eine Bildgebung durchgeführt werden. In diesem Fall überwiegt der Nutzen für den Patienten den Schaden. Der abgeschwächte Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen

#### Evidenzniveau 2+

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

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

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

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

Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, et al (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* **106**: 430-438.

#### Evidenzniveau 2-

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

#### Evidenzniveau 3

- Brismar J and Ozand PT (1995) CT and MR of the brain in glutaric acidemia type I: a review of 59 published cases and a report of 5 new patients. *Am J Neuroradiol* **16**: 675-683.
- Herskovitz M, Goldsher D, Sela BA, et al (2013) Subependymal mass lesions and peripheral polyneuropathy in adult-onset glutaric aciduria type I. *Neurology* **81**: 849-850.
- Jamuar SS, Newton SA, Prabhu SP, et al (2012) Rhabdomyolysis, acute renal failure, and cardiac arrest secondary to status dystonicus in a child with glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* **106**: 488-490.
- Kurtcan S, Aksu B, Alkan A, et al (2015) MRS features during encephalopathic crisis period in 11 years old case with GA-1. *Brain Dev* **37**: 546-51.
- Lee CS, Chien YH, Peng SF, et al (2013) Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening. *Metab Brain Dis* **28**: 61-67.
- Pierson TM, Nezhad M, Tremblay MA, et al (2015) Adult-onset glutaric aciduria type I presenting with white matter abnormalities and subependymal nodules. *Neurogenetics* **16**: 325-328.
- Twomey EL, Naughten ER, Donoghue VB, et al (2003) Neuroimaging findings in glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* **33**: 823-830.
- Zielonka M, Braun K, Bengel A, et al (2015) Severe acute subdural hemorrhage in a patient with glutaric aciduria type I after minor head trauma: A case report. *J Child Neurol* **30**: 1065-1069.

**Evidenzniveau 4**

- Vester ME, Bilo RA, Karst WA, et al (2015) Subdural hematomas: Glutaric aciduria type 1 or abusive head trauma? A systematic review. *Forensic Sci Med Pathol* **11**: 405-415.

**Empfehlung 18.** Intelligenz, Motorik und Sprache sollten zur Früherkennung von Defiziten und frühzeitiger Einleitung von Fördermaßnahmen regelmäßig überprüft werden (siehe auch Tab. 4; **Empfehlung, Empfehlungsgrad B**).

<b>Empfehlung 18</b>	
<b>Evidenzgrad</b>	2+ bis 3 (mäßig)
<b>Priorität des Problems</b>	Hoch
<b>Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße</b>	Mäßig
<b>Klinische Relevanz der Endpunkte / klinische Erfahrung</b>	Hoch, das Risiko einer Entwicklungsstörung ist vorhanden, daher besteht das Recht des Patienten auf Monitoring zur Einleitung frühzeitiger Interventionen.
<b>Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs unerwünschte Wirkung)</b>	Der Nutzen für den Patienten überwiegt den Schaden (weniger eindeutig)
<b>Patientenpräferenzen (Akzeptanz, Machbarkeit)</b>	Hohe Präferenz, Eltern können nicht alle Defizite des Kindes in ihrer täglichen Beobachtung erfassen.
<b>Ethische, rechtliche Erwägungen</b>	Ethisch bedeutsam, nicht-invasive Diagnostik
<b>Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)</b>	Keine Bedenken (geringe Kosten)
<b>Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem</b>	Gut
<b>Umsetzbarkeit im Alltag</b>	Gut
<b>Empfehlungsgrad</b>	(Abgeschwächte) Empfehlung, Empfehlungsgrad B
<b>Konsensstärke</b>	Starker Konsens (16/16)
<b>Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades</b>	Hierzu liegen wenige systematische Studien vor. Der Evidenzgrad ist mäßig, die Konsistenz der Evidenz ebenso. Dennoch besteht eine hohe Priorität des Problems sowie eine hohe klinische Relevanz, denn das Risiko einer Entwicklungsstörung ist bei den Patienten vorhanden. Daher besteht das Recht des Patienten auf eine regelmäßige Überprüfung der unterschiedlichen Entwicklungsbereiche, damit bei spezifischen Problemen frühzeitig entsprechende Interventionen eingeleitet werden können. Hier besteht eine hohe Patientenpräferenz. Der Nutzen für den Patienten überwiegt den Schaden. Die Machbarkeit für den Patienten ist gut. Es bestehen keine gesundheitsökonomischen Bedenken, die Kosten der notwendigen Untersuchungen sind gering. Andererseits können mögliche Behandlungskosten von erst spät entdeckten Entwicklungsdefiziten vermieden werden. Der abgeschwächte Empfehlungsgrad ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe angemessen

**Evidenzniveau 2+**

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

**Evidenzniveau 2-**

- Beauchamp MH, Boneh A, Anderson V (2009) Cognitive, behavioural and adaptive profiles of children with glutaric aciduria type I detected through newborn screening. *J Inherit Metab Dis* **32**: S207-213.
- Boneh A, Beauchamp M, Humphrey M, et al (2008) Newborn screening for glutaric aciduria type I in Victoria: treatment and outcome. *Mol Genet Metab* **94**: 287-291.
- Couce ML, López-Suárez O, Bóveda MD, et al (2013) A Glutaric aciduria type I: Outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol* **17**: 383-389.
- Yang L, Yin H, Yang R, et al (2011) Diagnosis, treatment and outcome of glutaric aciduria type I in Zhejiang Province, China. *Med Sci Monit* **17**: PH55-59.
- Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, et al (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* **106**: 430-438.

**Evidenzniveau 3**

- Brown A, Crowe L, Beauchamp MH, et al (2015) Neurodevelopmental profiles of children with glutaric aciduria type I diagnosed by newborn screening: A follow-up case series. *JIMD Rep* **18**: 125-134.
- Lee CS, Chien YH, Peng SF, et al (2013) Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening. *Metab Brain Dis* **28**: 61-67.
- Gupta N, Singh PK, Kumar M, et al (2015) Glutaric acidemia type 1-clinico-molecular profile and novel mutations in *gcdh* gene in indian patients. *JIMD Rep* **21**: 45-55.
- Herskovitz M, Goldsher D, Sela BA, et al (2013) Subependymal mass lesions and peripheral polyneuropathy in adult-onset glutaric aciduria type I. *Neurology* **81**: 849-850.

## 2. Bezug zu anderen Leitlinien, Neuerungen gegenüber der ersten Revision und Implementierungsstrategie

### Vergleich mit anderen Leitlinien

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

Die AWMF-Leitlinie „*Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien*“, AWMF-Register-Nr. 024-012, enthält insbesondere Empfehlungen zum allgemeinen Prozessablauf des Neugeborenencreenings und geht nicht gesondert auf die Glutarazidurie Typ I ein. Ansonsten wurden keine weiteren Leitlinien mit explizitem Bezug zur Glutarazidurie Typ I identifiziert.

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

### Änderungen im Rahmen der zweiten Leitlinienrevision

Die vorliegende zweite Leitlinienrevision basiert auf den Empfehlungen des aktuellen AWMF-Regelwerks (1. Auflage, 2012), welches eine neue, *dreistufige* Einteilung des Empfehlungsgrads vorsieht (siehe Abschnitt *Graduierung der Empfehlung*, S. 6), im Gegensatz zur bisherigen *fünfstufigen* Einteilung, welche der ersten Revision (2011) zugrunde lag. Der Empfehlungsgrad änderte sich daher im Vergleich zur ersten Revision mehrmals (siehe Abschnitt *Graduierung der Empfehlung*, S. 6). Keine der formulierten Empfehlungen der ersten Revision wurden aufgrund neuerer Studien seit dem Jahr 2011 entkräftet. Zwei neue Empfehlungen (#13 und 18) sowie fünf neue „*Statements*“ wurden in die Leitlinie aufgenommen. Einzel-Empfehlungen der ersten Revision (ehemals #9, 10, 11, 13) wurden in der aktuellen Leitlinie zu einer Empfehlung zusammengefasst (#11). Im Gegensatz zur englischsprachigen Leitlinienfassung gibt die deutschsprachige Leitlinie keine eigene Stellungnahme zum Verfahren des erweiterten Neugeborenencreenings mittels Tandem-Massenspektrometrie ab. Die Durchführung des Neugeborenencreening ist eindeutig in einer Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (<http://www.g-ba.de>, siehe unter „*Informations-Archiv/Richtlinien/Kinder-Richtlinien*“) geregelt.

### Implementierungsstrategie

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

- Kostenfreier Zugang über das Internet (<http://www.awmf.org>; <http://www.aps-med.de>)
- Publikation zweier englischsprachigen Fassungen im *Journal of Inherited Metabolic Disease* (Kölker et al. 2007,2011); die dritte revidierte englischsprachige Fassung der Leitlinie wird ebenfalls zur Publikation eingereicht.
- Diskussion der Ergebnisse der klinischen Studien und der Leitlinie mit der Selbsthilfegruppe Glutarazidurie e.V.; kontinuierliche Fortbildungsveranstaltungen mit der Selbsthilfegruppe, Diätassistentinnen und Ärzten
- Vorträge auf nationalen und internationalen Kongressen
- Neuauflage des bestehenden Leitfadens für Eltern und Patienten (Druckfassung wird auf Anfrage kostenfrei abgegeben; kostenfreie Bezugsmöglichkeit über das Internet (<http://www.awmf.org>))

### Finanzierung der Leitlinie

Die Erarbeitung der vorliegenden zweiten Revision der Leitlinie wurde durch die *Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin* (DGKJ) logistisch und finanziell unterstützt. Die finanziellen Mittel wurden hierbei für die logistische Gesamtorganisation des Leitlinientreffens am 27. November 2015 in Heidelberg verwendet. Der Leitlinienprozess wurde inhaltlich durch die finanzierende Fachgesellschaft nicht beeinflusst.

### Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist bis Juni 2021 gültig.

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

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

<b>Erstellungsdatum:</b>	10/2007
<b>Überarbeitung von:</b>	06/2016
<b>Nächste Überprüfung geplant:</b>	05/2021

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

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!**

© Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**