GBA
Gemeinsamer
Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2026-B-211-z Sepiapterin

Stand: Oktober 2026

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Sepiapterin **[Phenylketonurie]** **Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: • Pegvaliase (Beschluss vom 19. Dezember 2019) • Sepiapterin (Beschluss vom 22. Januar 2026)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sepiapterin A16AX28 Sephience	Sephience wird angewendet für die Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU). Stand FI: April 2026
Sapropterin A16AX07 z.B. Sapropterin-ratiopharm	Sapropterin-ratiopharm wird bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten jeden Alters mit Phenylketonurie (PKU) zur Behandlung der Hyperphenylalaninämie (HPA) angewendet, die nachweislich auf eine solche Therapie ansprechen. Stand FI: August 2026
Pegvaliase A16AB19 Palynziq	PALYNZIQ® ist für die Behandlung von Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit Phenylketonurie (PKU) indiziert, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 Mikromol/l). Stand FI: Juni 2026

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2026-B-211z (Beratung nach § 35a SGB V) Sepiapterin

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	18. September 2026

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 Cochrane Reviews 5
3.2 Systematische Reviews 5
3.3 Leitlinien 5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 28
Referenzen 30

Abkürzungsverzeichnis

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PAH	phenylalanine hydroxylase
PKU	Phenylketonuria
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
Tyr	tyrosine
WHO	World Health Organization

1 Indikation

zur Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Phenylketonurie (PKU)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed*. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche *(https://www.google.com/)* unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 14.08.2026 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 124 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Alle eingeschlossenen Referenzen wurden im Volltext beschafft. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen im Volltext gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt 7 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

AWMF, 2025 [3] & [2].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Versorgung der durch Phenylalaninhydroxylasemangel bedingte Hyperphenylalaninämie/Phenylketonurie; Leitlinie, Leitlinienreport, Vers. 3.1.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die S2k-Leitlinie basiert auf mehreren systematischen Literaturrecherchen in Medline und der Cochrane Library mit definierten Suchzeiträumen (bis 30.07.2018, 30.09.2019 bzw. 29.02.2024). Die Suchstrategien wurden gemeinsam in der Leitliniengruppe entwickelt, die Recherche vom LL-Koordinator durchgeführt und die Treffer an die Arbeitsgruppen zur Sichtung und Auswahl weitergegeben.

LoE/GoR

Tabelle 6. SIGN-Levels Standard Grading System 1999-2012 (https://www.sign.ac.uk/using-our-guidelines/methodology/sign-50-a-guideline-developers-handbook/)

SIGN level	Studienart
1++	Hochwertige Studien a. Sehr gute Meta-Analysen von randomisierten Kontrollgruppenstudien b. Systematische Reviews von randomisierten Kontrollgruppenstudien c. randomisierten Kontrollgruppenstudien mit **sehr geringem** Verzerrungsrisiko-Risiko (Bias)
1+	Gut durchgeführte Studien a. Meta-Analysen b. Systematische Reviews von randomisierten Kontrollgruppenstudien c. Randomisierten Kontrollgruppenstudien mit **geringem** Bias-Risiko
1-	a. Meta-Analysen b. Systematische Reviews von randomisierten Kontrollgruppenstudien c. Randomisierten Kontrollgruppenstudien mit **hohem** Bias-Risiko
2 ++	a. Hochwertige systematische Reviews von Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien b. Hochwertige Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit **sehr geringem** Risiko für Konfundierung oder Bias und **hoher Wahrscheinlichkeit** für eine kausale Beziehung
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit **geringem** Risiko für Konfundierung oder Bias und **mittlerer Wahrscheinlichkeit** für eine **kausale Wirkung**
2 -	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit **hohem Risiko** für Konfundierung oder Bias und einem signifikanten Risiko, dass die Beziehung **nicht-kausal** ist
3	Nicht-analytische Studien a. Einzelfallberichte b. Fallserien.
4	Expertenmeinung

Die Studienqualität, d.h. die Konsistenz der Evidenz und das Vertrauen in die Effektmaße wurde mit der folgenden Einteilung nach GRADE beurteilt.

Tabelle 7. Qualität der Evidenz/Vertrauen in den Effektschätzer **(Meerpohl et al 2012)**

Studienqualität (4 Stufen)	Definition
Hoch	Wir sind **sicher**: wahrer Effekt = Effektschätzer
Mäßig	**Mäßiges** Vertrauen: wahrer Effekt wahrscheinlich = Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist
Niedrig	**begrenztes** Vertrauen: wahrer Effekt kann relevant ≠ Effektschätzer sein
Sehr niedrig	Nur **wenig** Vertrauen in den Effektschätzer wahrer Effekt wahrscheinlich relevant ≠ Effektschätzer

Tabelle 8. Zusammenfassende Darstellung der beurteilten Literatur Abschließenden Evaluation (nach AWMF-Regelwerk 2020, Seiten 54 ff.)

Empfehlung #: Text der Empfehlung	
Empfehlungsgrad	A (starke), B (schwache), O (offene) Empfehlung
Evidenzgrad	1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4
Studienqualität (Konsistenz der Evidenz, Vertrauen in die Effektmaße)	Hoch, mäßig, niedrig, sehr niedrig
Priorität des Problems	Hoch, gering
Klinische Relevanz der Endpunkte/klinische Erfahrung	Hoch, gering
Abwägen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen (wünschenswerte vs. unerwünschte Wirkung)	- Nutzen/Schaden überwiegt eindeutig möglichem Schaden/Nutzen - Nutzen/Schaden überwiegt wahrscheinlich möglichem Schaden/Nutzen - Balance zwischen Nutzen und Schaden
Patientenpräferenz, Akzeptanz, Machbarkeit)	- Präferenz: sehr hoch, hoch, niedrig - Akzeptanz: sehr hoch, hoch, niedrig - Machbarkeit: sehr gut, gut, schwierig, variabel
Ethische, rechtliche Erwägungen	Keine Bedenken/Bedenken
Soziale Erwägungen, die den Empfehlungsgrad beeinflussen PROGRESS-PLUS*	PROGRESS steht für: Wohnort [**P**lace of residence], **R**asse/Ethnizität /Kultur/Sprache, Beruf [Occupation], **G**ender/Geschlecht, **R**eligion, Bildung [**E**ducation], sozioökonomischer **S**tatus oder Sozialkapital. „Plus" weist auf Charakteristika wie Alter, Behinderung, sexuelle Orientierung, sich zeitlich verändernde Situationen und Beziehungen hin, die ebenfalls den Kern gesundheitlicher Ungleichheiten bilden können (Teufer et al 2020)
Ökonomische Aspekte (Ressourcenverbrauch)	
Anwendbarkeit auf die Zielgruppe und die D-A-CH Gesundheitssysteme	Gut/Schwierig
Akzeptanz und Umsetzbarkeit im Alltag	Gut/Schwierig
Konsensstärke	Starker Konsens: Zustimmung von > 95%, Konsens: > 75% - 95% Mehrheitliche Zustimmung > 50% - 75% Keine mehrheitliche Zustimmung < 50%
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades:	

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie stützt sich auf evidenzbasierte Literatur und klinische Erfahrung sowie auf bestehende europäische PKU-Leitlinien.
- Die letzte inhaltliche Überarbeitung war am 15.05.2025 und die letzte redaktionelle Überarbeitung am 14.08.2026.

Empfehlungen

Behandlungsentscheidung: Welche Personen müssen behandelt werden?

Empfehlung 4: Bei wiederholten Phe-Konzentrationen im Blut > 10 mg/dl (> 600 µmol/l) **soll** eine Behandlung erfolgen.	
Empfehlungsgrad	**A Starke Empfehlung**
Evidenzgrad	**2++, 2+, 2-, 3, 4**
Studienqualität	**Hoch, mäßig**
Klinische Relevanz	**Hoch**
Konsensstärke	**100 % Starker Konsens**

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Eine Zusammenstellung der Ergebnisse von 20 Studien zur Untersuchung des Grenzwerts zur Definition der nicht-behandlungs-bedürftigen Milden Hyperphenylalaninämie (MHP) zeigt, dass mehrere gut durchgeführte Studien von hoher Qualität keine messbaren Unterschiede in neurologischen und intellektuellen Funktionen in den Bereichen ≤ 6 mg/dl (360 µmol/l) und > 6 bis 10 mg/dl (>360 bis 600 µmol/l) zeigen. Auch zeigen Korrelations- bzw. Regressionsanalysen keine Gradienten zwischen Phenylalanin-konzentration und Ergebnismesswerten.

Studien, die Zusammenhänge, die im Bereich bis 10 mg/dl (600 µmol/l) einen Zusammenhang zwischen Phenylalaninkonzentration und Outcomevariablen berichten, sind durchweg von niederer Studienqualität, zeigen aber fast ausnahmslos Ergebnisse in den Normbereichen der untersuchten Variablen.

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

Welche Patienten sollen nur beobachtet werden?

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

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

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

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

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

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

Welche Behandlungsformen sind möglich/indiziert?

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

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

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

3.3.3 Kombinationstherapie aus bilanzierter Phe-reduzierter Ernährung und BH4 Eine Kombinationstherapie kann begonnen werden, wenn BH4-Responsivität nachgewiesen wurde (siehe Kapitel 2.3) und zur Erreichung des altersspezifischen Zielbereichs der Phe-Konzentration im Blut zusätzlich eine bilanzierte Phe-reduzierte Ernährung notwendig ist. Für die Behandlung steht Sapropterin zur Verfügung. Die zugelassene Dosierung beträgt 5-20 mg/kg 1x tägl. p.o. Die maximale Dosis sollte sich am längenbezogenen Normalgewicht orientieren.

3.3.4 Pegvaliase (Palynziq®) Pegvaliase enthält ein bakterielles Enzym, das Phe zu Ammoniak und trans-Zimtsäure umwandelt. Das Medikament ist nur für Patienten ab dem Alter von 16 Jahren zugelassen, bei denen mit anderen Behandlungsoptionen Phe-Konzentrationen im Blut ≤ 10 mg/dl (≤ 600 µmol/l) nicht erreicht werden können. Vor Behandlungsbeginn ist eine Abklärung systemischer Überempfindlichkeit erforderlich; Patienten und Beobachter sind über systemische Überempfindlichkeitsreaktionen aufzuklären sowie in der Anwendung eines Adrenalininjektionsprodukts mit einem Autoinjektor zu unterweisen. Das Medikament wird subkutan appliziert. Nach einer Titrationsphase mit ein- bis mehrmaligen wöchentlichen Injektionen wird das Medikament täglich verabreicht. Die erste Injektion muss unter ärztlicher Beobachtung erfolgen, gefolgt von einer einstündigen Überwachung. Während der ersten 6 Monate muss während der Verabreichung und 60 Minuten danach ein geschulter Beobachter anwesend sein. Während der Titrationsphase und bei Bedarf während der Erhaltungsphase ist eine Prämedikation mit einem H1-Rezeptor-Antagonisten, H2-Rezeptor-Antagonisten und Antipyretikum notwendig. Bei allergischen Reaktionen kann die Gabe von Antipyretika, Kortikosteroiden oder Adrenalin notwendig werden. Sowohl in der Titrations- als auch der Erhaltungsphase kommt es häufig zu Hypophenylalaninämien (definiert als Phe-Konzentrationen < 0,5 mg/dl (30 µmol/l) auf die eine Erhöhung der Proteinzufuhr bzw. eine Reduktion der Pegvaliase-Dosis erfolgen muss. Die Kontrolle der Phe-Konzentrationen soll in der Erhaltungsphase monatlich erfolgen. Nahezu alle Patienten zeigen zumindest transiente Nebenwirkungen (Reaktionen an der Injektionsstelle: 93 %; Arthralgien: 85 %, Überempfindlichkeitsreaktionen: 75 %). Pegvaliase hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Überempfindlichkeitsreaktionen mit Symptomen wie Schwindelgefühl oder Synkope können die Ver kehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2019e). Es existieren keine Inkompatibilitätsstudien mit anderen Arzneimitteln. Die Behandlung mit Palynziq® wird nicht für Schwangere empfohlen, es sei denn Phe-Konzentrationen im Blut ≤ 10 mg/dl (≤ 600 µmol/l) können mit anderen Behandlungsoptionen nicht erreicht werden. Da die Muttermilchgängigkeit nicht bekannt ist, sollte Pegvaliase nur dann an stillende Frauen verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Säugling überwiegt. Die Behandlung mit Pegvaliase darf nur von Ärztinnen und Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit PKU verfügen (European Medicines Agency 2019). Während eine signifikante Absenkung der Phe-Konzentration gesichert nachgewiesen ist, ist deren Bedeutung für den klinischen Verlauf der Patienten unklar (Gemeinsamer Bundesausschuss 2019c). Die vom Hersteller auf der Basis von im Rahmen der Zulassungsstudie erhobenen Daten berichteten Verbesserungen der Stimmung und der Aufmerksamkeit wurden vom G-BA aus Gründen der methodischen Unsicherheit als nicht bewertungsrelevant eingestuft.

3.3.5 LNAA - Große neutrale Aminosäuren

Empfehlung 6: Eine Behandlung mit LNAA zur Reduktion von Plasma-, Liquor- bzw. ZNS-Konzentrationen von Phe **sollte nicht** durchgeführt werden.	
Empfehlungsgrad	**B Empfehlung**
Evidenzgrad	**1-, 2++, 2-**
Studienqualität	**mäßig**
Klinische Relevanz	**Hoch**
Konsensstärke	**86 % Konsens**

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Nicht nur das Rationale einer Behandlung der Phenylketonurie mit großen neutralen Aminosäuren (large neutral amino acids, LNAA) ist ungeklärt, auch die Ergebnisse einer oralen Gabe von LNAA sind sowohl hinsichtlich der Senkung der Konzentration im Blut/Plasma als auch im Gehirn uneinheitlich und widersprüchlich. Bislang konnte die Blockade eines Anstiegs der Blutphenylalaninkonzentration im Gehirn durch LNAA-Gabe in Verbindung mit einer Veränderung des EEG-Powerspektrums nur unter Laborbedingungen verlässlich gezeigt werden. Ein Vorteil gegenüber einer vollwertigen Aminosäurenmischung ist nicht nachgewiesen. LNAA- Supplementierung kann bei Nicht-Einhaltung der konventionellen Behandlung von Nutzen sein, erfordert dann jedoch die Zugabe von Lysin und Arginin.

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

Statement 1: Zur Behandlung stehen folgende Alternativen zur Auswahl:

1. Bilanzierte Phe-reduzierte Ernährung als Monotherapie
2. BH_4 als Monotherapie
3. Kombinationstherapie aus bilanzierter Phe-reduzierter Ernährung und BH_4
4. Pegvaliase (ab dem Alter von 16 Jahren zugelassen)

Zur Behandlung während der Schwangerschaft siehe Kapitel 9.3.3.

Empfehlung 7.1: Die bilanzierte Phe-reduzierte Ernährung als Monotherapie **soll** bei allen Patienten durchgeführt werden, bei denen eine andere Art der Therapie nicht durchgeführt werden kann, darf, oder von Patienten/Eltern oder Sorgeberechtigten nicht gewünscht wird.	
Empfehlungsgrad	**A Starke Empfehlung**
Evidenzgrad	**1+, 2++, 3**
Studienqualität	**Hoch**
Klinische Relevanz	**Hoch**
Konsensstärke	**100 % Starker Konsens**

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

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

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

Empfehlung 7.2: Eine Monotherapie mit BH_4 **soll** nur durchgeführt werden, wenn dadurch unter altersgerechter Ernährung die Phe-Konzentration in den alterspezifischen Zielbereich sinkt.	
Empfehlungsgrad	**A Starke Empfehlung**
Evidenzgrad	1+, 2+, 2-, 3, (bio-)logisch notwendig.
Studienqualität	**Hoch**
Klinische Relevanz	**Hoch**

Konsensstärke	**100 % Starker Konsens**

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Im Rahmen von Fallstudien, Kohorten Studien und Metaanalysen werden 83 Patienten mit milder Hyperphenylalaninämie (MHP) bzw. mPKU unterschiedlicher Altersgruppen (Neugeborene bis Erwachsenenalter) berichtet, die erfolgreich mit BH_4-Monotherapie (Dosen zwischen 5 und 20 mg/kg/Tag) unter freier Ernährung behandelt und über Zeiträume bis zu 16 Jahre beobachtet wurden. Endpunkte der Behandlung sind Blut-Phenylalaninkon-zentrationen in altersentsprechenden Zielbereich sowie anthropometrische Daten, Intelligenz und unerwünschte Ereignisse. Als Kennwerte der Blutphenylalaninkonzentration werden sowohl Einzelwerte als auch Mediane, Mittelwerte und Boxplots verwendet. Eventuelle Ausreißer nach oben im Rahmen fieberhafter Infekte wurden berichtet.

Die Studienqualität ist hoch, teilweise aber aufgrund mangelnder Präzision und Vollständigkeit der Dokumentation auch als mäßig zu bezeichnen. Darüber hinaus ist die gesicherte Absenkung der Phenylalaninkonzentration in den altersspezifischen Zielbereich eine biologisch notwendige Voraussetzung einer BH_4-Monotherapie.

Wird die BH_4-Monotherapie nach einer längeren Periode mit Diättherapie begonnen, sollte auf eine ausreichende Zufuhr von Vitaminen und Mikronährstoffen geachtet werden.

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

Empfehlung 7.3: Eine Kombinationstherapie aus bilanzierter Phe-reduzierter Ernährung und BH_4 **soll** nur durchgeführt werden, wenn die Phe-Toleranz durch die Gabe von BH_4 in klinisch bedeutsamen Maß, d.h. um mindestens 100 % gesteigert werden kann (siehe Kapitel 2.3.3) und die Phe-Konzentration im alterspezifischen Einstellungsbereich bleibt.	
Empfehlungsgrad	**A Starke Empfehlung**
Evidenzgrad	**1+, 2++, 2+, 2-, 3**
Studienqualität	**Hoch**
Klinische Relevanz	**Hoch**
Konsensstärke	**93 % Konsens**

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Eine Kombinationstherapie aus bilanzierter Phe-reduzierter Ernährung und BH_4 soll eine praktisch/klinisch relevante Erhöhung der Phenylalanintoleranz und somit der natürlichen Proteinzufuhr sowie eine Reduktion eines Proteinsubstituts ermöglichen.

Wird BH_4-Responsivität über eine Reduktion der Blut-Phenylalaninkonzentration um ≥ 30% definiert, zeigt sich über repräsentative und hochwertige Studien mit Patienten mit milder PKU unterschiedlichen Alters (Kinder, Ju-gendliche, Erwachsene), Beobachtungszeiten bis zu drei Jahren, individuellen BH_4-Dosierungen zwischen 10 und 20 mg/kg Körpergewicht und Tag, übereinstimmend ein Anstieg der Phenylalanintoleranz von ≥ 100% (Mittelwert=175%; SD=74%; Median=150%; 95-280%). Außerdem werden Steigerungen um das 4- bis 7-fache berichtet. Dabei bleiben die Blut-Phenylalaninkonzentrationen im altersbezogenen Zielbereich.

In einer Meta-Analyse (Ilgaz et al. 2021) von 18 Studien zeigte sich in 2 Studien ein 1,5-facher, in 10 Studien ein >2-facher (2,2-4,3) Anstieg der Phenylalanin-Toleranz. In 5 auswertbaren Datensätzen zeigte sich ein Anstieg der Aufnahme von natürlichem Protein um 51 bis 157% pro kg Körpergewicht/Tag bzw. 79 bis 311 % g/Tag. Die Reduktion des Pro-

teinäquivalents eines Proteinsubstituts war ≥80% in 9/18 Studien, ≥ 40% in 5/18 Studien und < 25 % 2/18 Studien. Es wird empfohlen bei BH_4-Behandlung einen Anstieg der endgültigen Phe-Toleranz Anstieg um ≥ 100 % des Ausgangswerts zu erwarten.
Eine normative Aussage lässt sich grundsätzlich aus Beobachtungsdaten nicht ableiten, jedoch an diesen orien-tieren: Brot enthält ca. 10 g Protein bzw. 500 mg Phenylalanin pro 100 Gramm. Eine Scheibe Brot wiegt ca. 40 g und enthält somit 200 mg Phenylalanin. Bei einer Ausgangstoleranz von 500 mg Phe/Tag würde eine Steigerung um 100% folglich 2,5 Scheiben Brot entsprechen.

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

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

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

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Pegvaliase ist für die Behandlung von Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit Phenylketonurie (PKU) indiziert, deren Phenylalaninkonzentration im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptio-nen nicht ausreichend (d.h. > 600 µmol/l bzw. 10 mg/dl) eingestellt sind.

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

Hochwertige, gut durchgeführte Studien belegen

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

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

Zur Beurteilung der Behandlung mit Pegvaliase wurden vom Hersteller gesponserte Studien mit teilweise überlappenden Stichprobenumfängen von 24, 66, 80, 261 Teilnehmern analysiert. Zur Beurteilung der Muttermilchgängigkeit von Pegvalise liegt ein Einzelfallbericht vor.
Nach Austestung (Titration) der individuell notwendigen Dosierung zur Erreichung des Behandlungsziels (Erhaltungsdosis), erfolgt mit Dosierungen von 20 bis 60 mg/Tag. Die mittlere Dauer bis zur Erreichung der Erhaltungsdosis war dosisabhängig und betrug 11.5 (3.0) Wochen für 20 mg/Tag und 14,0 (4,7) Wochen für 40 mg/Tag.

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

Strukturierte Vorbereitung und Durchführung.
Die Behandlung erfordert eine kontinuierlich tägliche subkutane Injektion der Erhaltungsdosis. Die Injektion kann durch den Patienten selbst erfolgen. Vor Behandlung sollte eine Schulung des Patienten und eines Betreuers durch medizinisches Fachpersonal erfolgen.
Patient und Betreuer müssen Anzeichen/Symptome akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktion (Anaphylaxie) erkennen und entsprechend handeln, d.h. Adrenalin richtig verabreichen können.
Erstverabreichungen sollte unter Aufsicht medizinischen Fachpersonals erfolgen, Patienten sollten danach ≥ 60 Minuten durch Betreuer genau beobachtet werden. ≥ 6 Monate muss bei jeder Selbstinjektion und 60 Minuten danach ein Betreuer anwesend sein, der neben dem Patienten in der Lage ist, Überempfindlichkeitsreaktionen ordnungsgemäß zu erkennen und zu handeln.
Patient muss über Adrenalin und eine Adrenalin-Injektionsvorrichtung verfügen und jederzeit bei sich tragen. Aus klinischen Studien geht hervor, dass in 3,9 % der Fälle eine akute allergische Reaktion mit Adrenalin behandelt werden muss.
Während Induktion und Titration (Zeit bis Blut-Phe-Konzentration < 600 µmol/l bei einer stabilen Dosis ist eine Prämedikation mit einem H1-Antagonisten, H2-Antagonisten und Antipyretikum durchzuführen und ggf. auch während Erhaltung in Betracht ziehen.

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

Sicherheitsprofil
Die Behandlung mit Pegvaliase ist häufig mit Nebenwirkungen verbunden. In einer Studie mit 261 Teilnehmern waren nach 24 Monaten 169 (65%) weiterhin aktiv in Behandlung, 92 (35,2 %) hatten die Behandlung wäh-rend der ersten beiden Jahre beendet, 17,6% aufgrund einer unerwünschten Nebenwirkung.
Gründe für den Abbruch: unterwünschte Ereignisse (n=40), Patientenentscheidung (n=24), ärztl. Entscheidung (n=8), LTFU (n=7), Schwangerschaft (n=2), Protokollabweichung (n=3), andere (n=4), nicht berichtet (n=4). Akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) wurde bei 12 Teilnehmern (6,6%, insgesamt 17 Ereignisse) beobachtet; von diesen brachen 6 Teilnehmer (50%) die Behandlung ab.

Nebenwirkungen werden häufig bis sehr häufig berichtet.

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

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

Immunogenität

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

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

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

Empfehlung 19: Die Nährstoffzufuhr **soll** sich, mit Ausnahme von Phenylalanin und Gesamtprotein, an den D-A-CH-Referenzwerten orientieren. Die Gesamtproteinzufuhr **soll** 130 % der Referenzwerte betragen, da die Bioverfügbarkeit der Aminosäuren reduziert und die Wertigkeit des zugeführten natürlichen Proteins gering ist.	
Empfehlungsgrad	**A Starke Empfehlung**
Evidenzgrad	**1+, 2++; (bio-)logisch notwendig**
Studienqualität	**Hoch**
Klinische Relevanz	**Hoch**
Konsensstärke	**100 % Starker Konsens**
Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades Die Kinetik freier Aminosäuren im Vergleich zu intaktem Protein weist zwei für die Diätdurchführung relevante Merkmale auf: erstens erfolgen die Resorption und die Elimination freier Aminosäuren schneller und zweitens ist die Oxidationsrate freier Aminosäuren höher, d.h. letztere werden weniger zur Proteinsynthese genutzt. Hinzu kommt, dass entsprechend der Stickstoffbilanz die Wertigkeit des Proteins der im Rahmen der Diät erlaubten natürlichen und synthetischen eiweißarmen Lebensmittel gering ist. Für Wachstum und Entwicklung ist die Gesamtmenge (natürliches Protein + Aminosäurenmischung relevant). *Für die ausführliche Darstellung der Literatur, der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie des Empfehlungsgrades siehe Leitlinienreport.*	

Empfehlung 20: Bei phenylalaninreduzierter Ernährungstherapie **soll** zur bedarfsdeckenden Nährstoffzufuhr eine altersentsprechende Aminosäurenmischung eingesetzt und auf mindestens drei Portionen über den Tag verteilt werden.	
Empfehlungsgrad	**A Starke Empfehlung**
Evidenzgrad	**1+, 2+, (bio-)logisch notwendig**
Studienqualität	**Hoch**
Klinische Relevanz	**Hoch**
Konsensstärke	**100 % Starker Konsens**

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Die Aminosäurenmischung dient das bedarfsgerechten Versorgung des Körpers mit Nährstoffen, insbesondere der Proteinsynthese, aber auch der Prävention kataboler Stoffwechsellagen, die zu einem unerwünschten An-stieg der Blutphenylalaninkonzentration führen. Reduktion der Verteilung des täglichen Bedarfs auf weniger als 3 und damit erhöhten Portionen führt zudem zur Katabolisierung statt zur Proteinsynthese. Auch für stoff-wechselgesunde Menschen wird empfohlen die tägliche Nährstoffzufuhr auf mehrere Mahlzeiten zu verteilen.

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

Empfehlung 21: Alle auf dem Markt erhältlichen ASM-Produkte sind mit Tyrosin angereichert. Eine Supplementierung mit L-Tyrosin **soll** bei Patienten mit PKU nicht erfolgen.	
Empfehlungsgrad	**A Starke Empfehlung**
Evidenzgrad	**1+**
Studienqualität	**Hoch**
Klinische Relevanz	**Hoch**
Konsensstärke	**91 % Konsens**

Zusammenfassende Begründung für die Vergabe des Empfehlungsgrades

Zwei Cochrane-Reviews haben wiederholt 3 Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien zur Tyrosin-Supplementierung untersucht. Außer einem signifikanten Anstieg der Plasma-Tyrosinkonzentration zeigte sich in keiner Studie ein signifikanter Effekt der untersuchten klinischen Variablen zur Neuropsychologie und Elektrophysiologie. Beide Cochrane-Reviews kommen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass die einzelnen Studien zwar von guter Qualität sind, die Gesamtzahl der Studienteilnehmer (n=56) und die Beobachtungszeiten der Interventions- und Placebophasen jedoch zu gering sind, um ein abschließendes Urteil zu fällen und empfehlen eine Tyrosin-Supplementierung erst dann in die breite klinische Praxis einzuführen, wenn Intervention in einer großen multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie evaluiert wurde.

Auch vor dem Hintergrund der Tatsache, dass alle auf dem Markt erhältlichen Aminosäurenprodukte mit Tyrosin angereichert sind, soll eine zusätzliche Supplementierung mit Tyrosin nicht erfolgen.

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

Smith WE et al., 2025 [6] & 2026 [5] & Burgard P et al., 2026 [4].

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

Phenylalanine hydroxylase deficiency diagnosis and management: A 2023 evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

Zielsetzung

To replace an existing clinical practice guideline for the diagnosis and management of phenylalanine hydroxylase (PAH) deficiency.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium unklar: Unklar ob Patientenperspektive involviert;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- Full methodological details have been published separately in Adams AD et al., 2023 [1].
- Update: The literature assessed and analyzed in the SER spanned to September 28, 2021.

LoE/GoR

- The EBG workgroup started developing recommendations using principles from the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Evidence-to-Decision (EtD) framework

Sonstige methodische Hinweise

- update of the 2014 practice guideline
- The practice guideline unified the clinically based descriptions of PKU and HPA as PAH deficiency … (…)

Recommendations

- **Recommendation 1:** ACMG recommends that treatment for PAH deficiency should be lifelong for individuals with untreated Phe levels >360 µmol/L. (Strong recommendation, based on high certainty of evidence.)
- **Recommendation 2 (corrected):** ACMG recommends maintaining Phe ≤360 µmol/L in individuals with PAH deficiency because it is associated with higher IQ levels. (Strong recommendation, based on moderate certainty of evidence.)
- **Recommendation 3:** ACMG recommends achievement of maternal Phe levels ≤360 µmol/L in individuals with PAH deficiency before conception to prevent negative gestational outcomes or negative outcomes for the offspring. (Strong recommendation, based on high certainty of evidence.)
- **Recommendation 4a:** ACMG recommends pregnant individuals with PAH deficiency maintain Phe levels ≤360 µmol/L for the duration of pregnancy and postpartum time, including the use of medical foods, dietary compliance, or medical treatment to provide

optimal maternal and infant outcomes. (Strong recommendation, based on high certainty of evidence.)

- **Recommendation 4b:** ACMG conditionally recommends the use of sapropterin in pregnant individuals with PAH deficiency to prevent negative gestational outcomes or negative outcomes for the offspring. (Conditional recommendation, based on moderate certainty of evidence.)
- **Recommendation 4c:** ACMG cannot recommend nor discourage the use of pegvaliase in pregnant individuals with PAH deficiency to prevent negative gestational outcomes or negative outcomes for the offspring. (No recommendation, due to insufficient evidence.)

---

van Wegberg AMJ et al., 2025 [7].

European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: First revision.

Zielsetzung

to re-evaluate, update and extend the first European guidelines for the diagnosis and treatment of PKU.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Part 1: new subjects/questions: Literature searches for new subjects did not include any date or language limits. The databases PubMed, Embase and Cochrane were searched
- Part 2: To update existing guidelines and ensure any new references were identified for part 1, literature was searched from January 2013 until September 2022 from the databases Pubmed, Embase and Cochrane.

LoE/GoR

- GRADE
  - Amended recommendations are marked with an asterisk (*)
  - New topics are marked with a double asterisk (**)

Recommendations

Initiation of treatment

- Recommendation 8*: No treatment is recommended when untreated blood Phe levels are <360 µmol/L. Monitoring of blood Phe (at a lower frequency#) until a minimum of 6 years of age is recommended to determine if levels rise above 360 µmol/L.
  - *Level of evidence: low (C), however the age cut-off: expert opinion*
  - *Strength of recommendation: strong*

- *Expert opinion: completely agree (90 %), mostly agree (10 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*

#see recommendation 23

- Recommendation 9*: In all children with untreated blood Phe levels ≥360 µmol/L treatment should be initiated.
  - *Level of evidence: low (C)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (100 %), mostly agree (0 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 10: In treated PKU patients up to the age of 12 years, the recommended therapeutic target Phe levels are 120–360 µmol/L
  - *Level of evidence: moderate (B)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (100 %), mostly agree (0 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 11: In treated PKU patients aged 12–18 years, the recommended therapeutic target Phe levels are 120–600 µmol/L.
  - *Level of evidence: low (C)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (100 %), mostly agree (0 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 12*: Lifelong follow-up in a specialist metabolic centre is recommended for any individual with PKU, including adults not on Phe lowering treatment.
  - *Level of evidence: low (C)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (100 %), mostly agree (0 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 13: In treated PKU patients aged >18 years, the suggested recommended therapeutic target Phe levels are 120–600 µmol/L.
  - *Level of evidence: very low (D)*
  - *Strength of recommendation: conditional*
  - *Expert opinion: completely agree (75 %), mostly agree (20 %), partially agree (0 %), mostly disagree (5 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 14: No treatment is recommended when untreated blood Phe levels are consistently <360 µmol/L before or during pregnancy.
  - *Level of evidence: moderate (B)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (85 %), mostly agree (15 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 15: In pregnancy, the recommended therapeutic target Phe levels are 120–360 µmol/L.
  - *Level of evidence: moderate (B)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (100 %), mostly agree (0 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*

- Recommendation 16*: The recommended therapeutic target Phe levels should be achieved pre-conception. If the patient is already pregnant on presentation, all measures should be taken to aim for therapeutic target Phe levels to be reached within 7 days.
  - *Level of evidence: moderate (B)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (90 %), mostly agree (10 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*

Dietary treatment

- Recommendation 39*:

  Phe intake should be methodically titrated until blood Phe is consistently maintained within the Phe target range.

  The actual Phe intake of all patients (on dietary and/or pharmacological treatment) should be re-assessed annually. If blood Phe levels are consistently maintained within therapeutic target range, a challenge with extra dietary Phe should be considered to avoid unnecessary restrictions.

  Phe deficiency should be avoided.
  - *Level of evidence: low (C)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (90 %), mostly agree (10 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 40*:

  In PKU, protein intake should optimize health and functional outcomes. Many factors affect individual protein requirements. Total protein intake should supply at least the age-related safe levels of protein intake [WHO/UNU/FAO 2007, but for patients on dietary treatment additional protein is required as follows:

  For children (≤17y), an additional 40 % of Phe-free/low Phe protein equivalent from protein substitutes is suggested. For adults (≥18y), an additional 20 % to 40 % of Phe-free/low Phe protein equivalent from protein substitutes is suggested.
  - *Level of evidence: low (C) / very low (D)*
  - *Strength of recommendation: conditional*
  - *Expert opinion: completely agree (75 %), mostly agree (25 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 41*

  A Phe-free/low Phe protein substitute should be prescribed to any patient with PKU treated with a Phe restricted diet consuming less than the FAO/WHO/UNU 2007 safe levels of natural protein intake.

  All countries should assure access to a wide variety of protein substitutes to ensure individualized patient care, accommodating for patient developmental age, preferences and natural protein tolerance.

  Phe-free/low Phe protein substitutes should be evenly administered and given at least 3 times throughout the day.

  Ongoing patient adherence with protein substitute should be monitored by examining blood Phe control, patient growth, protein and nutritional status, and prescription usage.

All manufacturers should provide clinical evidence to support the nutritional composition, efficacy and patient tolerance of any new protein substitutes based on any Phe-free/Low Phe protein source.
  - *Level of evidence: low (C)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (85 %), mostly agree (10 %), partially agree (5 %), mostly disagree (0 0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 42**: cGMP can be prescribed as a protein substitute in patients with PKU aged ≥4 years provided that its Phe content is considered in daily Phe allocation, and that the profile of all amino acids meets age-appropriate requirements.
  - *Level of evidence: moderate (B)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (75 %), mostly agree (20 %), partially agree (5 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 43: Additional tyrosine supplementation is not advised for patients on dietary treatment as tyrosine is already added to all Phe-free/Low Phe protein substitutes suitable for PKU.
  - *Level of evidence: moderate (B)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (95 %), mostly agree (5 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 44: There is inadequate evidence to recommend the routine use of LNAA for PKU. They should not be given to children or during pregnancy.
  - *Level of evidence: low (C)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (80 %), mostly agree (10 %), partially agree (10 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 45:

  In PKU, the nutritional intake of energy, macronutrients and micronutrients should meet the same average estimated amounts/dietary reference values as for the healthy population.

  For all age groups, there should be focus on achieving a balanced intake of all nutrients, avoiding catabolism or deficiency but preventing excess of any nutrient that may lead to over nutrition or toxicity. Supplementary nutrients (vitamins, minerals and LC-PUFA's) added to Phe-free/low Phe protein substitutes should be in the amounts that will at least meet normal population "dietary reference values."

  Assessment of dietary intake should be performed at each clinic visit with extra attention directed to patients who are non-adherent, do not have prescribed Phefree/low Phe protein substitutes (with added micronutrients), or who are at higher risk of nutritional deficiency.
  - *Level of evidence: low (C)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (95 %), mostly agree (5 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 46: Fruits and vegetables (except potatoes) containing Phe ≤75 mg/100 g of food can be safely given without measurement or estimation in a Phe restricted diet without loss of blood Phe control. Some unrestricted fruit and vegetables

should be encouraged in the diet in early life to encourage long-term healthy feeding patterns.
  - *Level of evidence: moderate (B)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (85 %), mostly agree (15 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 47**: Special low protein foods should be considered as an important energy source in the diets of people with PKU. However, it is important that their energy, fat, sugar, and salt content should not exceed what is normally recommended for any food.
  - *Level of evidence: low (C)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (95 %), mostly agree (5 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 48: In infants with PKU, breast-feeding in combination with a Phe-free infant L-amino acid formula should be encouraged.
  - *Level of evidence: moderate (B)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (95 %), mostly agree (5 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 49*:

  The artificial sweetener aspartame should be avoided in patients on a Phe restricted diet, especially in beverages and table top sweeteners (in which the aspartame content is high).

  Readily accessible information about the presence of aspartame in all foods, drinks and medications (including draft drinks and alcohol) should be mandatory.

  Manufacturers should voluntarily declare the amount of Phe provided in foods and drinks on labels.
  - *Level of evidence: low (C)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (95 %), mostly agree (5 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 64: Low blood Phe levels <120 µmol/L should be considered with care during pregnancy.
  - *Level of evidence: low (C)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (95 %), mostly agree (5 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 65 Phe intake should be increased by 50–100 mg/day immediately when blood Phe is <120 µmol/L anytime during pregnancy.
  - *Level of evidence: very low (D)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (80 %), mostly agree (20 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 67*:

To compensate for an increase in protein synthesis, additional protein is strongly recommended for healthy pregnant women. Total protein requirements in pregnancy are uncertain, but it is known that extra protein is deposited particularly in the last trimester of pregnancy

In trimester 1 and 2, an additional 20 % of Phe-free/low Phe protein equivalent from protein substitute extra to the FAO/WHO/UNU 2007 requirements should be adequate. In the third trimester, a further additional 30 g/day protein is advised. In most pregnancies, because of improved protein tolerance this should mainly be provided by natural protein.

In lactation, an extra 20 g/day protein equivalent is required in the first 6 months of breast feeding.

- *Level of evidence: very low (D)*
- *Strength of recommendation: strong*
- *Expert opinion: completely agree (70 %), mostly agree (30 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*

- Recommendation 68*: Tyr intake should be at least 6 g/day. This is usually supplied by Phe-free/low Phe protein substitute, providing the entire daily prescribed amount is consumed (and spread through the day). If there is persistent low blood Tyr, check that all the protein substitute is being consumed.
  - *Level of evidence: very low (D)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (75 %), mostly agree (20 %), partially agree (0 %), mostly disagree (5 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 71: At least 400 µg of folic acid daily should be given to all women with PKU considering pregnancy and for the first 12 weeks of pregnancy (planned and unplanned) irrespective of the folic acid content of supplemented Phe-free/low Phe protein substitute.
  - *Level of evidence: moderate (B)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (95 %), mostly agree (5 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 72: A daily intake of ≥200 mg/day of DHA (n-3) should be provided to all women with PKU who are considering pregnancy and during pregnancy.
  - *Level of evidence: high (A)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (80 %), mostly agree (20 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 78a*: In late-diagnosed children and adolescents with PKU, treatment should always be initiated, aiming to keep blood Phe levels within the recommended therapeutic target range.
- Recommendation 78 b*: In untreated adults with PKU, introduction of treatment can be beneficial in several domains, but an individual decision in the best interests of the patient should be taken. A treatment trial of at least 6 months should be considered to evaluate the effect.
  - *Level of evidence: very low (D)*
  - *Strength of recommendation: strong*

- *Expert opinion: completely agree (90 %), mostly agree (10 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*

- Recommendation 79**: Late diagnosed and untreated PKU patients should have access to all treatment options. However, careful consideration on an individual basis is necessary.
  - *Level of evidence: expert opinion*
  - *Strength of recommendation: conditional*
  - *Expert opinion: completely agree (80 %), mostly agree (15 %), partially agree (5 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*

Pharmacological treatments

Sapropterin

- Recommendation 80*: For every PAH-deficient patient, except those with 2 known null-variants, sapropterin responsiveness should be considered, to help increase their Phe tolerance and/or achieve better metabolic control.
  - *Level of evidence: moderate (B)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (95 %), mostly agree (5 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 81*: A sapropterin response test should be performed to detect patients who may benefit from pharmacological treatment with sapropterin.

  Testing for sapropterin response should be performed by analysing change in blood Phe levels after the administration of a single dose of sapropterin (20 mg/kg/day). In the neonatal period a sapropterin loading test can be done before starting dietary Phe restriction, but should not be longer than 24 h to avoid delay in treatment. In infants and older patients the test should last 48 h (second sapropterin dose of 20 mg/kg after 24 h). If there is no response, longer test durations can be considered (max 7 days). In general, a Phe decrease of ≥30 % is considered a potential sapropterin response and the patient may proceed to a treatment trial.
  - *Level of evidence: low (C)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (75 %), mostly agree (20 %), partially agree (5 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 82*: Long-term response should be proven in a treatment trial by adjusting the sapropterin dose, natural protein intake and Phe-free/low Phe protein substitute intake.

  Long-term benefit is defined as a ≥ 100 % increase in natural protein intake and maintaining blood Phe in recommended therapeutic range or improved biochemical control (≥75 % of Phe levels in the recommended therapeutic target range).
  - *Level of evidence: expert opinion*
  - *Strength of recommendation: conditional*
  - *Expert opinion: completely agree (70 %), mostly agree (30 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 83**: Patients treated with sapropterin -with or without dietary Phe restriction- should have the same clinical, biochemical and nutritional follow-up as all other patients with PKU.
  - *Level of evidence: expert opinion*

- *Strength of recommendation: strong*
- *Expert opinion: completely agree (90 %), mostly agree (10 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*

- Recommendation 84**:

  Monitoring dietary patterns, micronutrient intake, and biochemical nutritional status should be performed annually, particularly in patients who have stopped or reduced intake of protein substitute.

  Appropriate supplementation should be given if dietary intake is low of any nutrient, but special attention should be given to nutrients that may be at risk of deficiency including calcium, vitamin D, iron, and vitamin B12.

  Titration and reduction of protein equivalent from protein substitutes should be performed in parallel with any increase in natural protein intake.
  - *Level of evidence: moderate (B)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (75 %), mostly agree (25 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 85*:

  Pre-conception:

  Testing for sapropterin responsiveness may be considered, especially in patients with a suggestive phenotype/genotype and/or patients that fail to achieve target levels with a Phe restricted diet.

  During pregnancy:

  Patients treated with sapropterin may continue to use this treatment option during pregnancy.

  Patients known to be unresponsive to sapropterin (genotype / negative sapropterin response test) should not be given sapropterin during pregnancy.

  If it is not known if a patient is sapropterin responsive, but the patient fails to achieve target Phe levels with a low-Phe diet, sapropterin administration should be considered.
  - *Level of evidence: very low (D)*
  - *Strength of recommendation: conditional*
  - *Expert opinion: completely agree (70 %), mostly agree (30 %), partially agree (0 %), mostly disagree (4.6 %), completely disagree (0 %)*

Pegvaliase

- Recommendation 86**:

  Patients with PKU >16 years of age who are not able to achieve metabolic control with pharmacological treatment with sapropterin dihydrochloride may be offered treatment with pegvaliase.

  Due to the safety profile close follow-up with specific safety measures are required and must be clearly explained to patients.
  - *Level of evidence: high (A)*
  - *Strength of recommendation: strong*
  - *Expert opinion: completely agree (95 %), mostly agree (0 %), partially agree (5 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*
- Recommendation 87**:

The goal of therapy with Pegvaliase is to achieve a safe intake of protein (at least) of 0.8 g/kg/day from a mix of high and low biological protein, without the use of protein substitute or to decrease blood Phe levels in patients that are not on a protein restricted diet.

Persistent hypophenylalaninemia should be avoided.

- *Level of evidence: low (C)*
- *Strength of recommendation: strong*
- *Expert opinion: completely agree (85 %), mostly agree (15 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)*

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2026) am 13.08.2026

#	Suchschritt
1	[mh Phenylketonurias]
2	[mh "Phenylalanine Hydroxylase"]
3	[mh "Dihydropteridine Reductase"]
4	(((phenylketonuria*:ti,kw,ab) OR PKU:ti,kw,ab) OR mPKU:ti,kw,ab)
5	(((hyperphenylalaninemi*:ti,kw,ab OR hyperphenylalaninaemi*:ti,ab,kw) OR phenylalanine hydroxylase deficien*:ti,kw,ab) OR PAH-deficien*:ti,kw,ab)
6	(((dihydropteridine reductase deficien*:ti,kw,ab) OR QDPR deficien*:ti,kw,ab) OR DHPR deficien*:ti,kw,ab)
7	((tetrahydrobiopterin deficien*:ti,kw,ab) OR BH4 deficien*:ti,kw,ab)
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	#8 with Cochrane Library publication date from Aug 2021 to present, in Cochrane Reviews

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 13.08.2026

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:
Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 20.03.2026.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:
Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 01.01.2026.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	phenylketonurias[mh]
2	phenylalanine hydroxylase[mh]
3	dihydropteridine reductase[mh]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(((((((((phenylketonuria*[tiab]) OR PKU[tiab]) OR hyperphenylalaninemi*[tiab] OR hyperphenylalaninaemi*[tiab]) OR phenylalanine-hydroxylase-deficien*[tiab]) OR PAH-deficien*[tiab]) OR dihydropteridine-reductase-deficien*[tiab]) OR QDPR-deficien*[tiab]) OR DHPR-deficien*[tiab]) OR tetrahydrobiopterin-deficien*[tiab]) OR BH4-deficien*[tiab]
6	#4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Consensus Statement [pt] OR Consensus Development Conference, NIH[pt] OR guideline*[ti] OR recommendation*[ti] OR ((consensus[ti] OR position[ti]) AND (expert[ti] OR delphi[ti] OR statement*[ti] OR paper*[ti] OR document*[ti] OR report*[ti])))
8	(#7) AND ("2021/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

#	Suchschritt
9	(#8) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
10	(#6) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR ((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
11	(#10) AND ("2021/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
13	(#12) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
14	(#13) NOT (#9)
15	(#14) AND ("2024/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	#14 NOT #15

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 14.08.2026

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Adams AD, Fiesco-Roa MO, Wong L, Jenkins GP, Malinowski J, Demarest OM, et al.** Phenylalanine hydroxylase deficiency treatment and management: A systematic evidence review of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2023;25(9):100358. https://dx.doi.org/10.1016/j.gim.2022.12.005.
2. **Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Diagnostik, Therapie und Versorgung der durch Phenylalaninhydroxylasemangel bedingten Hyperphenylalaninämie/Phenylketonurie; S2k-Leitlinie, Langfassung, Vers. 3.1 [online]. AWMF-Registernummer: 027-002. Stand: 15.05.2025, letzte redaktionelle Überarbeitung: 14.08.2026. Berlin (GER): AWMF; 2025. [Zugriff: 14.08.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/027-002l_S2k_Diagnostik-Therapie-Versorgung-Phenylalaninhydroxylasemangel-Hyperphenylalaninaemie-Phenylketonurie_2026-08_1.pdf.
3. **Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Diagnostik, Therapie und Versorgung der durch Phenylalaninhydroxylasemangel bedingten Hyperphenylalaninämie/Phenylketonurie; S2k-Leitlinie, Leitlinienreport, Vers. 3.1 [online]. AWMF-Registernummer: 027-002. Stand: 15.05.2025, letzte redaktionelle Überarbeitung: 14.08.2026. Berlin (GER): AWMF; 2025. [Zugriff: 14.08.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/027-002m_S2k_Diagnostik-Therapie-Versorgung-Phenylalaninhydroxylasemangel-Hyperphenylalaninaemie-Phenylketonurie_2026-08_1.pdf.
4. **Burgard P, Ballhausen D, Hennermann JB, Hoffmann GF, Kolker S, Konstantopoulou V, et al.** Correspondence on "Phenylalanine hydroxylase deficiency diagnosis and management: A 2023 evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)" by Smith et al. Genet Med 2026;28(1):101600. https://dx.doi.org/10.1016/j.gim.2025.101600.
5. **Smith WE, Berry SA, Bloom K, Brown C, Burton BK, Demarest OM, et al.** Phenylalanine hydroxylase deficiency diagnosis and management: A 2023 evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2026;28(1):101602. https://dx.doi.org/10.1016/j.gim.2025.101602.
6. **Smith WE, Berry SA, Bloom K, Brown C, Burton BK, Demarest OM, et al.** Phenylalanine hydroxylase deficiency diagnosis and management: A 2023 evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2025;27(1):101289. https://dx.doi.org/10.1016/j.gim.2024.101289.
7. **van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Beblo S, Blau N, et al.** European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: First revision. Mol Genet Metab 2025;145(2):109125. https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2025.109125.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2026-B-211-z

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Datum der Erstellung	22. September 2026

Indikation
… wird angewendet für die Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU)
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? *(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*
Stellungnahme aus dem Zentrum für angeborene Stoffwechselkrankheiten im Erwachsenenalter der Uniklinik Düsseldorf sowie der Klinik f. Hepatologie, Gastroenterologie und Stoffwechsel des UK Essen In unserem Zentrum werden aktuell ca. 350 erwachsene Patienten mit PKU behandelt, damit ist es eines der größten Zentren für Erwachsene mit PKU in Deutschland. Grundsätzliches Ziel der Therapie ist eine Senkung des Phenylalanin (Phe)-spiegels durch diätetische und/oder medikamentöse Maßnahmen in einen Bereich, der größtmögliche Gesundheit bietet, mit möglichst geringer Einschränkung der Lebensqualität durch die Therapie (1). Obwohl es eindeutige Belege gibt, dass hohe Phenylalaninwerte bei Erwachsenen Störungen der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses sowie affektive Störungen hervorrufen (2), gibt es noch keinen eindeutigen wissenschaftlichen Beleg dafür, wie hoch genau die Phenylalaninkonzentration im Blut Erwachsener sein darf. Wir richten uns in unseren Empfehlungen an die Patienten nach der europäischen PKU-Therapieleitlinie, die für nichtschwangere Erwachsene eine Phe-Obergrenze von 600 µmol/l definiert (1). Frauen mit Kinderwunsch müssen noch wesentlich engere Grenzen einhalten, um schwere Entwicklungsstörungen bei ihrem Kind, das während der Schwangerschaft den mütterlichen Phe-Konzentrationen ausgesetzt ist, zu vermeiden (1). Grundlage der Therapie ist für die allermeisten Patienten aktuell eine streng eiweißarme Ernährung und Ersatz der fehlenden Proteinzufuhr durch eine phenylalaninfreie Aminosäuremischung (3). Ca. 85% unserer Patienten werden gegenwärtig rein diätetisch behandelt. Die Diät ist für die Patienten sehr aufwendig. Sie bedeutet eine große Einschränkung der Lebensmittelauswahl, oft die Notwendigkeit, eiweißarme Speziallebensmittel verwenden zu müssen, und sie macht es erforderlich, jede Mahlzeit zu planen, spontanes Mitessen üblicher Kost, z.B. in Kantinen oder bei gesellschaftlichen Anlässen, ist nicht möglich.

Von vielen Patienten wird die notwendige Diät als starke Einschränkung der Lebensqualität empfunden. Nicht wenige Patienten können ihre Phe-Werte durch Diät allein nicht dauerhaft in den Zielbereich senken.
Neuere medikamentöse Therapien ermöglichen es, den Phenylalaninspiegel bei gegebener Eiweißaufnahme weiter zu senken bzw. für den gleichen Phe-Spiegel mehr Eiweiß aufzunehmen.
Die Substanz Sapropterin kann, wie das neue Sepiapterin, die Aktivität des bei der PKU nur eingeschränkt arbeitenden Enzyms Phenylalaninhydroxylase verstärken und dadurch die Phenylalanin- bzw. Eiweißtoleranz steigern (4). Allerdings sprechen nicht alle Patienten auf dieses Behandlungsprinzip an, grundsätzlich unwirksam ist es bei komplett fehlender Phenylalaninhydroxylase. Auch Patienten, die auf die medikamentöse Behandlung zur Verbesserung der Enzymfunktion ansprechen, können in aller Regel nicht auf eine eiweißarme Diät und die Einnahme der phenylalaninfreien Aminosäuremischung verzichten, die Diät kann nur gelockert werden. Hierzu ist anzumerken, dass nicht jede Lockerung der Diät von den Patienten als Verbesserung der Lebensqualität empfunden wird, wenn doch weiterhin auf viele Lebensmittel verzichtet werden muss und kein echter Zugewinn an Freiheit erlebt wird. Es können sich hieraus schwierig einzuschätzende Situationen ergeben, wann diese, nach Körpergewicht dosierten und damit für Erwachsene in der Regel sehr teuren Therapien, einen ausreichenden Nutzen bieten.
Zur Zeit werden knapp 10% unserer Patienten mit Sapropterin, alle in Kombination mit einer eiweißarmen Diät, behandelt. Kontinuierlich befinden sich auch Patienten in der Testung auf die Wirksamkeit von Sapropterin, so dass der Anteil entsprechend medikamentös behandelter Patienten ansteigend ist.
Mit Sepiapterin werden erst einzelne Patienten behandelt. Bisher haben wir nur Patienten, die nicht auf die Behandlung mit Sapropterin angesprochen haben, auf die Wirksamkeit von Sepiapterin getestet.
Mit dem anderen zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieprinzip, nämlich der Applikation des phenylalaninabbauenden Enzyms Pegvaliase (5) durch tägliche subkutane Injektion, werden aktuell ca. 5% unserer Patienten behandelt. Diese Medikation ermöglicht den meisten unserer darauf eingestellten Patienten, auf die eiweißarme Diät und die Einnahme der Aminosäuremischung ganz zu verzichten und normale Lebensmittel in freier Auswahl zu sich zu nehmen. Dennoch ist auch diese Behandlung für die Patienten aufwendig. Sie müssen auf Grund des hohen allergenen Potentials des Medikaments eine langwierige Titrationsphase durchlaufen, in der die Pegvaliasedosis langsam gesteigert wird. Nicht selten kommt es hierunter zu Nebenwirkungen wie Hautausschlägen und Gelenkschmerzen und die Injektionen müssen im Beisein einer geschulten Begleitperson durchgeführt werden, die im Falle einer schweren allergischen Reaktion Hilfe leisten kann. Die Verschreibung eines Adrenalin-Pens für den Notfall ist obligat (6). Auf Grund dieser Voraussetzungen bzw. möglichen Nebenwirkungen gibt es in unsrem Zentrum etliche Patienten, die kein Interesse an der Therapie mit Pegvaliase haben trotz ihres Potentials zur starken Senkung der Phenylalaninkonzentration.

Zusammengefasst stellt die diätetische Behandlung weiterhin die Grundlage der Therapie für die meisten unserer PKU-Patienten dar. Unzweifelhaft bedeutet die strenge Diät eine starke Lebensqualitätseinschränkung für die Betroffenen. Nicht selten werden die Phenylalaninzielwerte darunter nicht erreicht, so dass zusätzliche medikamentöse Therapieoptionen benötigt werden. Unter den zur Verfügung stehenden Medikamenten bleibt die Therapie allerdings für die Patienten aufwendig und die Kosten-Nutzen-Abwägung ist bei erwachsenen Patienten oft schwierig. Wir würden uns daher freuen, mit anderen Experten über die Positionierung der einzelnen Substanzen in der Behandlung erwachsener PKU-Patienten in Austausch treten zu können.

Zusätzliche Hintergrundinformationen, siehe auch (7)
Die Phenylketonurie ist eine autosomal-rezessive angeborene Stoffwechselerkrankung mit gestörtem Phenylalaninabbau. Durch Mutationen im Gen für das Enzym Phenylalaninhydroxylase

kommt es zu einem teilweise oder vollständigen Funktionsverlust dieses Enzyms, das durch die Hydroxylierung von Phenylalanin zu Tyrosin den weiteren Abbau von Phenylalanin ermöglicht. Es häufen sich Phenylalanin und alternative Abbauprodukte an, die zu schwerwiegenden Funktionsstörungen des Gehirns führen. Eine besondere Empfindlichkeit besteht in der frühen Kindheit, in der die unbehandelte Erkrankung schwerwiegende neuropsychiatrische Entwicklungsstörungen bewirkt. Die Schäden sind so ausgeprägt, dass bei fehlender Behandlung die Betroffenen die Fähigkeit zur selbständigen Versorgung nicht erlangen, es kommt nicht zum Spracherwerb und aggressive Verhaltensstörungen sind häufig. Auch im Erwachsenenalter führt eine unzureichende Krankheitskontrolle zu zerebralen Funktionsstörungen wie schlechter Konzentrationsfähigkeit und rascher Ermüdbarkeit sowie affektiven Problemen wie Angststörung und Depression.
Die Behandlung der PKU besteht darin, den erhöhten Phenylalaninspiegel zu senken. Grundlage der Behandlung ist daher eine Einschränkung der Phenylalaninzufuhr, was bedeutet, dass die über die Nahrung aufgenommene Proteinmenge stark eingeschränkt werden muss. Proteinmangelerscheinungen wird durch die Einnahme einer phenylalaninfreien Aminosäuremischung vorgebeugt. Die konsequente Einhaltung einer solchen eiweißarmen Diät bedeutet eine große Einschränkung für die Patienten. Der Proteingehalt von Mahlzeiten muss immer berechnet oder abgeschätzt werden, die Lebensmittelauswahl ist stark eingeschränkt, spontanes Essen mit anderen ist nicht möglich, die meisten Patienten müssen eiweißarme Speziallebensmittel einsetzen, um nicht zu viel Phenylalanin zu sich zu nehmen. Die sehr aufwändige, streng einzuhaltende Diät führt dazu, dass viele Patienten durch Ernährungsmaßnahmen allein nicht die empfohlenen Zielwerte für den Phenylalaninspiegel im Blut erreichen. Zudem ist die Lebensqualität vieler Patienten durch die aufwändige Diät deutlich eingeschränkt, Essstörungen treten bei Patienten mit PKU gehäuft auf.
Alternative bzw. ergänzende Therapieoptionen sind daher notwendig.

Literatur

1. **A.M.J. van Wegberg, A. MacDonald, K. Ahring, A. Belanger-Quintana, S. Beblo, N. Blau, et al.** European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: first revision. Mol Genet Metab 2025;145(2):109125.
2. **L. Aitkenhead, G. Krishna, C. Ellerton, M. Moinuddin, J. Matcham, L. Shiel, et al.** Long-term cognitive and psychosocial outcomes in adults with phenylketonuria. J. Inherit. Metab. Dis. 2021;44(6):1353-1368
3. **A. MacDonald, A.M.J. van Wegberg, K. Ahring, S. Beblo, A. Belanger-Quintana, A. Burlina, et al.** PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. Orphanet J. Rare Dis. 2020;15(1):171
4. **J. Qu, T. Yang, E. Wang, M. Li, C. Chen, L. Ma, et al.** Efficacy and safety of sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: a meta-analysis of randomized controlled trials. Br. J. Clin. Pharmacol. 2019;85(5):893-899
5. **J. Thomas, H. Levy, S. Amato, J. Vockley, R. Zori, D. Dimmock, et al.** Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). Mol. Genet. Metab. 2018;124(1):27-38
6. siehe Fachinformation zu Palynziq® (Pegvaliase)
7. **F.J. van Spronsen, N. Blau, C. Harding, A. Burlina, N. Longo, A.M. Bosch.** Phenylketonuria. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):36

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? *(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*
Ersttherapie ist immer die Diät, die ja fast immer schon lebenslang durchgeführt wird. Falls diese nicht ausreicht, wird geprüft ob alternative med. Therapien in Frage kommen. Kriterium für die Verordnung von Sepiapterin und Sapropterin ist eine positive Testung, d.h. signifikante Senkung des Phe-Spiegels bei einer ein- bis zweiwöchigen Testung unt standardisierten, komplianten Diätbedingungen. Im Falle von Pegvaliase wird eine allmähliche Steigerung der Dosis durchgeführt. Voraussetzung für Gaber der letzteren sind eine vollständige Compliance, da es sich um tgl. s.c. Injektionen handelt und der Nachweis einer signifikanten Wirksamkeit sowie die positive Schulung für Notfallmassnahmen. Ohne Testung darf keine medikamentöse Therapie auf Dauer verschrieben werden. Die Ausführungen können gern persönlich erläutert werden, insbesondere die gängigen Verfahren, ob die med. Therapieoptionen überhaupt biochemisch wirksam sind. Sie variieren geringfügig von Zentrum zu Zentrum. Die GFAS (Fusion aus ASIM und APS) bemüht sich derzeit um einen einheitlichen Standard der med. Testung bei Pat. mit PKU. Aus Zeitgründen (leider lag die Bitte um Stellungnahme erst kurzfristig vor) müssen die Ausführungen sich hier auf das Wesentliche beschränken. Wichtigste Referenz ist die kürzlich verabschiedete LL der APS/ASIM zur Behandlung der PKU, www.leitlinien.de

Referenzliste: