

S2k-Leitlinie

Diagnostik und Therapie der hepatorenen Tyrosinämie (Tyrosinämie Typ 1)

AWMF- Registernummer: 027 - 003

ICD-10-Code: E70.2

Anmeldedatum: 06.07.2021

Geplante Fertigstellung: 30.6.2022

Leitlinienkoordination: Prof. Anibh Martin Das
Anmeldende Fachgesellschaft(en): Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ); Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) der DGKJ (mitfederführend); Arbeitsgemeinschaft Stoffwechselerkrankungen in der Inneren Medizin (ASIM); Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP); Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (ÖGKJ); Verein für angeborene Stoffwechselstörungen (VfASS); Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen Screening (DGNS)

Prof. Dr. A.M. Das

Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover

Carl-Neuberg Str. 1

30625 Hannover

Inhalt

1. Anliegen und Hintergrund	4
2. Epidemiologie, natürlicher Verlauf und klinische Symptome	4
3. Diagnosestellung mit Hilfe des Neugeborenen Screenings	6
4. Gezielte Diagnostik bei klinischem Verdacht auf Tyrosinämie Typ 1	7
5. Genetische Grundlagen der Tyrosinämie Typ 1	8
6. Therapie der Tyrosinämie Typ 1	9
6.1 Laborchemische Therapieziele bei Tyrosinämie Typ 1	10
6.2 Pharmakologische Therapie mit Nitisinon	11
6.3 Leber-Transplantation	13
6.4 Ernährungstherapie bei Tyrosinämie Typ 1	14
6.5 Schulung von Kindern, Jugendlichen mit Tyrosinämie Typ 1 und deren Eltern	18
6.6 Psychosoziale Unterstützung	20
7. Langzeittherapie und Monitoring	21
7.1 Laborparameter	21
7.2 Hepatozelluläres Karzinom (HCC) bei Tyrosinämie Typ 1	23
7.3 Ophthalmologische Untersuchung	23
7.4 Kardiologische Untersuchung	24
7.5 Neurokognitive Untersuchung	24
7.6 Impfungen	25
8. Betreuung Erwachsener	25
8.1 Ambulante Langzeittherapie	25
8.2 Schwangerschaft bei Frauen mit Tyrosinämie Typ 1	26
8.3 Psychosoziale Beratung	26
9. Autoren und Patientenbeteiligung	27
10. Informationen zu dieser Leitlinie	28
10.1 Methodische Grundlagen	29
10.2 Systematische Recherche, Auswahl und kritische Bewertung der Evidenz	29
10.2 Strukturierte Konsensfindung	29
10.2 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke	29
11. Zeitliche Abfolge der Leitlinienerstellung	30
12. Redaktionelle Unabhängigkeit/Interessenskonflikte	30
13. Verabschiedung durch die beteiligten Fachgesellschaften	30
14. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	31

15. Abkürzungsverzeichnis	31
16. Tabellenverzeichnis	32
17. Abbildungsverzeichnis	32
16. Literatur	33
Anhang	45

Um den Lesefluss nicht zu beeinträchtigen, wurde auf das „Gendern“ verzichtet, das generische Maskulinum steht stellvertretend für alle Geschlechtsorientierungen (w/m/d).

1. ANLIEGEN UND HINTERGRUND

Bei der Hepatorenalen Tyrosinämie Typ 1 (HT1; OMIM: 276700; Orpha Code: 882) handelt es sich um eine seltene, vererbte Erkrankung im Tyrosinabbau, bei der die Fumarylazetoazetase/Fumarylazetoazetathydratase (FAH; MIM 613871; E.C. 3.7.1.2) defekt ist. Bis Anfang der 1990er Jahre gab es keine kausale Therapie. Die an HT1 erkrankten Kinder hatten eine deutlich eingeschränkte Lebenserwartung. Es gab lediglich die Option einer Lebertransplantation (e.g. Das et al. 2017). Die Verfügbarkeit von Nitisinon (NTBC; 2-(2-Nitro-4-Trifluoro-Methylbenzoyl)-1,3 Cyclohexandion) hat den klinischen Verlauf und das Outcome der von HT1 betroffenen Menschen grundlegend verändert. Nitisinon wurde ursprünglich als Herbizid entwickelt. Bei der Toxizitätstestung fanden sich im Tierexperiment okuläre Symptome, die auf erhöhte Tyrosinkonzentrationen zurückzuführen waren. Es stellte sich heraus, dass Nitisinon das Enzym 4-Hydroxy-Phenylpyruvat-Dioxygenase hemmt. Dies wird bei der HT1 im Sinne einer Substratreduktionstherapie genutzt, wodurch die Akkumulation toxischer Metabolite verhindert wird (Abb. 1). Aufgrund des meist letalen natürlichen Krankheitsverlaufs wurde Nitisinon zunächst im Rahmen eines ‚Compassionate use‘ eingesetzt. Im Jahre 2005 erfolgte dann die Zulassung als ‚Orphan Drug‘ durch die EMA (European Medicines Agency) unter ‚außergewöhnlichen Bedingungen‘ mit der Auflage, eine Post-Marketingstudie durchzuführen (OPAL-Studie). Aufgrund dieses besonderen Zulassungsverfahrens gab es wenige präklinische Daten. Auch die Post-Marketingstudie umfasste nur basale Daten, um sicherzustellen, dass die Datensammlung im klinischen Alltag von den betreuenden Ärzten zu bewältigen war. Viele klinische Probleme und Unklarheiten („unmet needs“) wurden erst in Rahmen der klinischen Anwendung offensichtlich. Eine zeitige Diagnosestellung und ein früher Therapiebeginn bereits in der Neugeborenenperiode mit Nitisinon und Ernährungstherapie sind für die Prognose entscheidend, insbesondere für das Auftreten von Komplikationen wie hepatozelluläre Karzinome und neurokognitive Beeinträchtigungen (Mayorandan et al. 2014).

Die rein klinische Diagnosestellung im frühen Lebensalter ist aufgrund der mit Latenz auftretenden und zum Teil unspezifischen Symptome schwierig. Ein Neugeborenen-Massenscreening mit Sukzinylazeton (SA) als Screeningparameter ist für die rechtzeitige Diagnosestellung essentiell.

In der vorliegenden Leitlinie adressieren wir die derzeit verfügbaren Vorgehensweisen bei der Diagnostik, Therapie und dem Monitoring von Patienten mit HT1.

Die Leitlinie richtet sich an die behandelnden Ärzte (v.a. Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin) und dient zur Information für Humangenetiker, Fachärzte für Innere Medizin, Laborärzte und an alle weiteren für die HT1 relevanten Behandlergruppen wie Ernährungsfachkräfte und Pflegekräfte sowie psychosoziale Kräfte und die von HT1 betroffenen Patienten und ihre Angehörigen. Weiterhin werden Kostenträger und Fachberufe im Gesundheitswesen angesprochen.

2. EPIDEMIOLOGIE, NATÜRLICHER VERLAUF UND KLINISCHE SYMPTOME

Die Inzidenz der HT1 liegt in Zentraleuropa bei 1:100.000 bis 1:125.000 (Angileri et al. 2015, Arranz et al. 2002).

Vor der Ära von Nitisinon war der natürliche Verlauf der HT1 in der Regel tödlich. 90% der HT1-Patienten verstarben in den ersten beiden Lebensjahren (Russo et al. 2001). Die meisten Säuglinge entwickelten sich nach unkomplizierter Schwangerschaft und Geburt zunächst regelrecht.

Kardinalsymptome waren Zeichen einer Leberfunktionsstörung mit Hepato-(Spleno-) Megalie, Ikterus, Gerinnungsstörung, Hypoglykämie, Ödembildung aufgrund von Hypoproteinämie, Leberzirrhose bis hin zum akuten Leberversagen (Halac 2017), ferner Zeichen einer renalen Tubulusfunktionsstörung mit hypophosphatämischer, Vitamin D-resistenter Rachitis, Hyperaminoazidurie, renaler tubulärer Azidose aufgrund eines Bicarbonatverlusts, Proteinurie und Kleinwuchs (Russo et al. 2001, Maiorana et al. 2014 & 2017, Mayorandan et al. 2014). Daneben kam es zu 'Porphyriekrisen' mit peripherer Neuropathie, schmerzhaften Dysästhesien, Lähmungserscheinungen, Muskelhypertonie infolge Inhibition der Delta-Aminolävulinsäure-Dehydrogenase durch SA mit nachfolgender Erhöhung von Delta-Aminolävulinsäure in verschiedenen Körperflüssigkeiten (Russo 2001).

Mittelfristig war das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) erhöht (Russo et al. 2001, Schady et al. 2015, Paradis et al. 1994, van Spronsen et al. 2005, Koelink et al. 2006), die Therapie der Wahl bei Nachweis eines HCC war (und ist) eine Lebertransplantation.

Unterschieden wurde eine akute Verlaufsform mit Einsetzen von Symptomen in den ersten beiden Lebensmonaten (Morrow & Tanguay 2017), eine subakute Verlaufsform mit Beginn der Symptome im Alter von 2-12 Monaten (van Spronsen et al. 1994, Mayorandan et al. 2014) sowie eine chronische Variante mit Einsetzen erster Symptome ab dem 2. Lebenshalbjahr, wobei oft renale Symptome sowie eine Gedeihstörung im Vordergrund standen (Paradis et al. 1990, Russo & O'Regan 1990, Fernandez-Lainez 2014, Forget 1999). Spätere Komplikationen waren das Auftreten eines HCC und neurokognitiver Defizite. Bei der akuten Form waren charakteristische Symptome eine Hepatomegalie mit Leberfunktionsstörung bis hin zum Leberversagen, bei der subakuten Form Hepatomegalie, Gedeihstörung, Rachitis und bei der chronischen Verlaufsform Leberzirrhose, Tubulusfunktionsstörung und Gedeihstörung. Jedoch sind die Übergänge fließend. Es handelt sich um ein phänotypisches Kontinuum, bei dem der Schweregrad mit der Restaktivität der FAH korreliert (Morrow 2017, Demers 2003, Tanguay 1990, van Spronsen 1994).

In Einzelfällen wurden anhaltende Hypoglykämien aufgrund einer Inselzellhypertrophie beschrieben (Russo et al. 2001, Baumann et al. 2005, Sethuram S et al. 2021), in größeren Studien (Mayorandan et al. 2014) wurden keine Hypoglykämien berichtet. Inwieweit dieser Hyperinsulinismus durch eine hohe Glukosezufuhr in der Anfangsphase der Therapie induziert wurde, ist unklar.

Da bei den meisten Patienten die ersten Symptome erst im Alter von einigen Monaten auftreten (Mayorandan et al. 2014), ist eine frühzeitige Diagnosestellung rein klinisch nicht möglich. Entscheidend für die Langzeitprognose, insbesondere die Verhinderung eines HCC, ist allerdings ein frühzeitiger Therapiebeginn (s.u.) bereits in der Neugeborenenperiode. Die Odds-Ratio, ein HCC zu entwickeln, ist bei Diagnosestellung jenseits des ersten Geburtstags 13-fach erhöht gegenüber einer Diagnosestellung und einem Therapiebeginn in der Neonatalzeit (Mayorandan et al. 2014). Auch für die Vermeidung weiterer Organmanifestationen wie Leberzirrhose, Nierenfunktionsstörungen und Rachitis ist die frühe Behandlung im Hinblick auf die Prognose entscheidend (Mayorandan et al. 2014).

Nitisinon hat einen krankheitsmodulierenden Effekt. Bei Therapiestart in den ersten Lebenswochen lässt sich nicht nur das HCC in den meisten Fällen verhindern, sondern auch Leber- und Nierenfunktionsstörungen bleiben aus (Bartlett et al. 2014, Mayorandan et al. 2014, McKiernan et al. 2015). Die Therapie besteht aus einer pharmakologischen Therapie mit Nitisinon in Kombination mit einer eiweißreduzierten Ernährung, supplementiert mit einer tyrosin- und phenylalaninfreien Aminosäurenmischung (Morrow 2017, van Spronsen 2017).

Ein abruptes Pausieren oder Beenden der Nitisinontherapie kann zu ‚Porphyriekrisen‘ führen (Onenli Mungan et al. 2016, Schlump et al. 2008, Ucar et al. 2016) und muss vermieden werden.

Trotz dieser Therapie kann es zu Einschränkungen der neurokognitiven Entwicklung kommen (van Ginkel et al. 2017, Masurel-Paulet et al. 2008, de Laet et al. 2011, Pohorecka et al. 2012, Bendadi et al. 2014, van Ginkel et al. 2016, Thimm et al. 2012). Die Ursache dieser Entwicklungsstörung ist noch unklar.

3. DIAGNOSESTELLUNG MIT HILFE DES NEUGEBORENENSCREENINGS

Eine frühzeitige klinische Diagnosestellung ist aufgrund fehlender charakteristischer Symptome und klinischer Latenz schwierig (vgl. Mayorandan et al. 2014).

Die operative Durchführung des Neugeborenencreenings in Deutschland wird durch eine Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA 2015) und durch eine eigene Leitlinie (S2k-Leitlinie Neugeborenen-Screening 2019) geregelt und ist deshalb nicht Gegenstand dieser Leitlinie. In Österreich findet ein entsprechendes Neugeborenencreening ebenfalls statt, in der Schweiz noch nicht.

Auf Antrag der Patientenvertretung überprüfte der Gemeinsame Bundesausschuss das Screening zur Früherfassung der HT1 und kam nach Beratung mit Experten auf Grundlage der Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit zum Ergebnis, dass die HT1 als Zielkrankheit für das erweiterte Neugeborenencreening zu empfehlen sei (Zusammenfassende Dokumentation: Kinder-Richtlinie 2018). Das Screening auf HT1 durch Quantifizierung von SA mittels Tandem-Massenspektrometrie wird somit seit dem 16.03.2018 flächendeckend in Deutschland durchgeführt.

Diagnosestellung und Behandlungsbeginn während des ersten Lebensmonats sollen der Entwicklung von akut lebensbedrohlichen Leber- und Nierenschäden und mittelfristig eines HCC und neurokognitiver Defizite durch die HT1 vorbeugen (vgl. Mayorandan et al. 2014).

Der diagnostische Test ist der Nachweis von SA im Trockenblut mittels Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS) (Allard P et al. 2004, Sander et al. 2006, Turgeon et al. 2008, Morrissey MA et al. 2011, Lund AM et al. 2012, Metz TF et al. 2012, LaMarca et al. 2011, De Jesus et al. 2014). Die alleinige Bestimmung der Tyrosin-Konzentration hat eine unzureichende Sensitivität und Spezifität und wird daher nicht empfohlen (Sander et al. 2006, Turgeon et al. 2008, Morrissey et al. 2011, La Marca 2011, De Jesus et al. 2014, Weigel et al. 2007).

Ein SA-Messwert oberhalb eines definierten Cut-offs gilt als positives Screeningergebnis. Der Cut-off wird von jedem Labor eigenständig ermittelt (z.B. P 99,9).

Diagnostische Fallstricke: Die Differentialdiagnose einer erhöhten SA-Konzentration ist der Maleylazetoacetat-Isomerase-Mangel, eine vermutlich benigne Stoffwechselauffälligkeit, die nicht mit Leberfunktionsstörungen einhergeht (Yang et al. 2017). Leicht erhöhte SA-Konzentrationen können – in Abhängigkeit von dem verwendeten Cut-off-Wert – auch temporär sein (Morrissey et al. 2011) oder sind durch milde, nicht behandlungsbedürftige Verlaufsformen bedingt (Yang et al. 2018).

Ein positives Screeningergebnis soll neben der Kontrolle im gleichen Probenmaterial (Trockenblut) durch eine oder mehrere alternative Analyseverfahren bestätigt werden. Hierzu gehören die quantitative Gaschromatographie/Massenspektrometrie (GC/MS)-Analyse der organischen Säuren

im Urin und die Bestimmung des SA im Blut (Turgon et al. 2008). Bei starkem Verdacht soll zudem die Überprüfung der Leberfunktion (Aspartat-Aminotransferase [AST] und Alanin-Aminotransferase [ALT], Thromboplastinzeit [TPZ], partielle Thromboplastinzeit [PTT], International Normalized Ratio [INR] und alpha-Fetoprotein [AFP]) erfolgen (Chinsky et al. 2017).

Auffällige Befunde in der Konfirmationsdiagnostik sollen mittels molekulargenetischer Untersuchung des *FAH*-Gens weiter abgeklärt werden. Wenn diese unauffällig ist, soll die Analyse des *GSTZ1*-Gens (Glutathion S-Transferase Zeta 1-1) erfolgen, dessen Defizienz ursächlich für den Maleylazetoacetat-Isomerase-Mangel ist (Yang et al. 2017). Das diagnostische Vorgehen ist in Abb. 2 schematisch dargestellt.

Empfehlung 1

Für die Bestätigung eines positiven Screeningbefundes **soll** eine spezifische Konfirmationsdiagnostik durchgeführt werden. Hierzu gehören die quantitative Bestimmung der Konzentrationen von Sukzinylazeton im Urin und/oder im Blut, die Bestimmung der Aminosäuren im Blut, die Überprüfung der Leberfunktion und die Analytik des *FAH*-Gens. Bei unauffälligem *FAH*-Gen **soll** das *GSTZ1*-Gen untersucht werden.

Expertenkonsens: 19 Ja; 0 Nein; 0 Enthaltungen – starker Konsens

4. GEZIELTE DIAGNOSTIK BEI KLINISCHEM VERDACHT AUF TYROSINÄMIE TYP 1

Mit der Einführung des Neugeborenen Screenings auf HT1 werden Patienten, die über einen klinischen Verdacht diagnostiziert werden, seltener. Da nicht in allen Ländern auf Tyrosinämie Typ 1 gescreent wird, gibt es weiterhin Patienten, die erst jenseits des Neugeborenenalters diagnostiziert werden. Das diagnostische Vorgehen ist in Abb. 2 schematisch dargestellt.

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Tyrosinämie Typ 1 soll das SA aus Trockenblut, Serum/Plasma und/oder Urin quantitativ bestimmt werden („selektives Screening“). In Einzelfällen wurden falsch negative Befunde des SA nach Gabe von FFP (fresh frozen plasma) im Rahmen eines Leberversagens gemessen (persönliche Mitteilung D. Haas). Zusätzlich ist die Quantifizierung der Aminosäuren aus Plasma und Urin sinnvoll. Hier spiegelt sich in erhöhten Methionin- und Tyrosinkonzentrationen eine Leberfunktionsstörung wider. Im Urin zeigt sich meist eine generalisierte Hyperaminoazidurie als Ausdruck einer renal-tubulären Funktionsstörung.

Eine isolierte Tyrosin-Erhöhung bei unauffälligem SA spricht nicht für das Vorliegen einer Tyrosinämie Typ 1. Hierfür ist das erhöhte SA pathognomonisch. Zusätzlich wird die Diagnose durch die molekulargenetische Untersuchung des *FAH*-Gens bestätigt.

Als weitere Laborparameter sind die Bestimmung der Leberenzyme (Transaminasen Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST), γ -GT, konjugiertes und unkonjugiertes Bilirubin), Blutbild, alpha-Fetoprotein sowie Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren sinnvoll. Zusätzlich sollen im Urin die Aminosäuren, die Ausscheidung von Glukose und Phosphat bestimmt werden.

Empfehlung 2

Bei klinischem Verdacht auf Tyrosinämie Typ 1 **soll** Sukzinylazeton aus Trockenblut/Flüssigblut und/oder Urin quantitativ bestimmt werden. Zusätzlich ist die Bestimmung der Aminosäuren im Blut und Urin sowie Kontrollen der Leber- und Nierenfunktion und des alpha-Fetoproteins indiziert. Die Bestätigung der Tyrosinämie Typ 1 **soll** molekulargenetisch durch die Analyse des *FAH*-Gens erfolgen.

Expertenkonsens: 19 Ja; 0 Nein; 0 Enthaltungen - starker Konsens

5. GENETISCHE GRUNDLAGEN DER TYROSINÄMIE TYP 1

Die HT1 ist bedingt durch biallelische pathogene Varianten im *FAH*-Gen, das auf dem langen Arm des Chromosoms 15 lokalisiert ist (15q25.1). Eine Untersuchung auf pathogene Varianten bei Patienten mit Verdacht auf HT1 (Orpha-Code: 882) ist möglich und zuverlässig. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt. Beide Elternteile sind in aller Regel asymptotische, heterozygote Träger jeweils einer pathogenen Variante. Dementsprechend beträgt die Wiederholungswahrscheinlichkeit bei weiteren Nachkommen desselben Elternpaares 25%.

Die Identifizierung biallelischer pathogener Varianten im *FAH*-Gen bestätigt die Diagnose einer Tyrosinämie Typ 1. Für diese Analyse kann DNA aus Blutzellen oder aus anderen Körpergeweben (Wangenabstrich) verwendet werden. Auch eine RNA Analyse aus Blutzellen, Leberbiopsieproben oder kultivierten Fibroblasten (cDNA offenes Leseraster 1.257 bp, die 419 Aminosäuren kodieren) ist möglich. Die Einzelgenanalyse der 14 kodierenden Exone des *FAH*-Gens (z.B. durch Sanger Sequenzierung) bei Patienten mit eindeutigem klinisch/biochemischen Bild ist eine seit Langem bekannte Methode, durch die mit einer geschätzten Sensitivität von >95% pathogene Varianten nachgewiesen werden (Sniderman King et al. 1993). Heutzutage werden jedoch meist NGS (Next Generation Sequencing) -Techniken im Rahmen einer Panel Diagnostik oder im Rahmen einer WES (Whole Exome Sequencing) zur *FAH*-Genanalyse - sowohl für eine schnellere als auch für eine kosteneffizientere Diagnostik - eingesetzt (Blackburn et al. 2016). Mehr als 100 pathogene *FAH*-Genvarianten mit deutlichen ethnischen und geographischen Unterschieden sind beschrieben (Angileri et al. 2015, Bergman et al. 1998). In bestimmten Regionen werden Trägerfrequenzen spezifischer Founder-Varianten von bis zu 1:14 berichtet. Die weltweite Trägerfrequenz wird mit 1:100-1:150 angegeben, basierend auf einer Inzidenz von etwa 0,9-1:100.000 (Angileri et al. 2015, Arranz et al. 2002). Es scheint nur eine geringe Genotyp-Phänotyp-Korrelation vorzuliegen. So tritt beispielsweise die Nephrocalcinose bei einer häufigen Variante (*FAH* c.554-1G>T) bei Patienten aus dem Mittelmeerraum selten auf (Couce et al. 2011). Ein Heterozygotenscreening kann in Bevölkerungen mit hoher Prävalenz und bekannten Founder-Mutationen erwogen werden.

Verwandten von Betroffenen sollte eine genetische Beratung und ggf. genetische Untersuchung auf die familiären Varianten angeboten werden.

Eine molekulargenetische Analyse ist indiziert zur Diagnosesicherung, insbesondere bei Patienten mit atypischem Verlauf, z.B. ohne Anstieg der toxischen Metabolite SA und Succinylacetoacetat (Cassiman et al. 2009) oder mit attenuiertem Phänotyp (Morrow et al. 2019). Desgleichen ist eine Analyse auf pathogene Varianten obligatorisch zur Vermeidung einer Fehldiagnose bei verminderter enzymatischer FAH Aktivität in Folge eines häufigen Pseudodefizienzallels der *FAH* (p.Arg341Trp) (Rootwelt et al. 1994). Der diagnostische Ablauf ist in Abb. 2 schematisch dargestellt.

Molekulargenetische Untersuchungen können zudem hilfreich sein, um rückläufige klinische Symptome eines Patienten zu erklären, was durch eine spontane Korrektur einer der beiden

Genvarianten z. B. im Lebergewebe entstanden ist (z.B. „Rückmutation zum Wildtyp“ im Lebergewebe). Hierbei entsteht funktionell ein „genetisches Mosaik“ im Lebergewebe, und in der Folge kommt es zu einer Modulation des klinischen Krankheitsverlaufs (Dreumont et al. 2001, Kvittingen et al. 1994). Diese Instabilität der in der Keimbahn mutierten „Punktmutation“ im Lebergewebe wird auf einen dauerhaften „metabolischen Stress“ im umgebenden Gewebe durch akkumulierte Metaboliten zurückgeführt und als „point mutation instability mutator (PIN)“ Phänotyp bezeichnet (van Dyk und Pretorius 2012). Das hieraus resultierende genetische Mosaik im Lebergewebe, das bei bis zu 88% der Patienten beobachtet wird (Demers et al. 2003), erschwert die Vorhersage des klinischen Phänotyps zusätzlich, da eine „Rückmutation im Lebergewebe“ in den untersuchten Lebergewebeproben zwischen 0,1% und 85% nachweisbar war.

Die Fertilität von Anlageträgern für die HT1 ist normal (de Braekeleer 1990), so dass es in einer Familie mit einem Kind mit HT1 nicht selten weitere Geschwisterkinder mit dieser Erkrankung gibt. Pränataldiagnostik bei einem Indexpatienten in der Familie ist mit Hilfe von molekulargenetischen Untersuchungen möglich (Rafati 2016), sollte aber zusammen mit den Eltern sorgfältig abgewogen werden. Das Vorliegen von krankheitsverursachenden pathogenen Varianten ist keine zwingende Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch.

Empfehlung 3a

Eine molekulargenetische Analyse des *FAH*-Gens **soll** als Konfirmationsdiagnostik bei Verdacht auf Tyrosinämie Typ 1 im Neugeborenencreening, selektivem Screening sowie bei starkem klinischem Verdacht auf Tyrosinämie Typ 1 ohne typisches Metabolitenmuster durchgeführt werden. Finden sich trotz erhöhtem SA keine pathogenen Varianten im *FAH*-Gen, **soll** ergänzend das *GSTZ1*-Gen analysiert werden (Abb. 2).

Die molekulargenetische Untersuchung zur Diagnosesicherung **soll** jedoch den schnellstmöglichen Therapiebeginn nicht hinauszögern.

Expertenkonsens: 19 Ja; 0 Nein; 0 Enthaltungen - starker Konsens

Empfehlung 3b

Zur Bestätigung des Vorliegens der nachgewiesenen Varianten auf unterschiedlichen Genkopien des betroffenen Kindes/Patienten (compound Heterozygotie) **sollte** der Überträgerstatus bei den Eltern bestätigt werden.

Expertenkonsens: 18 Ja; 0 Nein; 1 Enthaltung - Konsens

Empfehlung 3c

Die Resultate der molekulargenetischen Analyse **sollten** dem Patienten bzw. seinen Eltern im Rahmen einer genetischen Beratung kommuniziert werden. Dabei sollte auch über die Möglichkeit einer Pränataldiagnostik informiert werden. Der Nachweis von Varianten im *FAH*-Gen im Rahmen der Pränataldiagnostik stellt per se keine zwingende Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch dar.

Expertenkonsens: 18 Ja; 0 Nein; 1 Enthaltung - Konsens

6. THERAPIE DER TYROSINÄMIE TYP 1

Insbesondere bei einer Diagnosestellung jenseits der Neugeborenenperiode, aber auch bei einzelnen Neonaten, kann ein akutes Leberversagen auftreten. Dieses erfordert eine symptomatische Therapie mit Glukoseinfusion (Elektrolyte/Glukose 10% mit dem 1,5- bis 2-fachen des Flüssigkeitserhaltungsbedarfs) zur Vermeidung von Hypoglykämien und zur Deckung des Energiebedarfs. Weiterhin erfolgt die Gabe von Vitamin K (A, D, E), eventuell die Gabe von Fresh Frozen Plasma und/oder Humanalbumin. Bei Bedarf findet eine symptomatische Therapie einer Hyperammonämie, Pufferung (bei renaler tubulärer Azidose), parallel zur Initiierung der Nitisinontherapie (Supprimierung der SA-Bildung) in Kombination mit Eiweißreduktion statt. Unter Nitisinongabe kommt es in der Regel rasch zu einer Besserung von Leber- und Nierenfunktion.

6.1 LABORCHEMISCHE THERAPIEZIELE BEI TYROSINÄMIE TYP 1

Die Nitisinon-Dosis sollte so gewählt werden, dass SA als Surrogatparameter für Toxizität unterhalb des Cut-off Wertes sinkt (de Laet et al. 2013, Mayorandan et al. 2014, Chinsky et al. 2017), dabei sind laborspezifische Referenzwerte zu beachten (Adam 2012, Laeremans 2020). SA im (Trocken-) Blut oder Urin kann hierfür verwendet werden. SA im Blut ist an Proteine gebunden, so dass es Aussagen über einen längeren Zeitraum gegenüber den Werten im Urin erlaubt. Für die Umrechnung von Plasma- in Trockenblutkonzentrationen muss ein laborspezifischer Umrechnungsfaktor benutzt werden. In einem internationalen Ringversuch lagen die Plasmakonzentrationen im Mittel um einen Faktor von 2,34 über den Trockenblutwerten (Laeremans 2020).

Nitisinonkonzentrationen lassen sich gut im Trockenblut (Sander 2011) und Plasma (Sundberg et al. 2018) bestimmen, wobei die Trockenblutbestimmung einen einfachen Postversand erlaubt und mit der Bestimmung von Tyrosin, Phenylalanin und SA kombiniert werden kann, sich also insbesondere auch für ein Heimmonitoring eignet (Sander et al. 2011, La Marca et al. 2012). Es ist zu berücksichtigen, dass beim Vergleich zwischen Ergebnissen aus Trocken- und Flüssigblut ein laborspezifischer Umrechnungsfaktor zu verwenden ist (s.o.). Therapeutische Zielwerte für Nitisinonkonzentrationen im Plasma werden mit 20-60 μM angegeben (Chinsky et al. 2017, de Laet et al. 2013, Mayorandan et al. 2014, Alvarez 2017). Nach unseren persönlichen Erfahrungen sind auch deutlich geringere Konzentrationen möglich, ohne die metabolische Kontrolle, gemessen an der Suppression der SA-Produktion, zu beeinträchtigen. Somit ist der therapeutische Zielwert bislang noch nicht gut definiert. Eine individuelle Dosisfindung soll erfolgen (Mayorandan et al. 2014). Durch die Messung der Nitisinonkonzentration im Blut ist die Überprüfung der Therapieadhärenz möglich. Prinzipiell erscheint es wünschenswert, eine möglichst niedrige Nitisinondosis zu verabreichen, um mögliche Toxizitäten zu minimieren und dem Wirtschaftlichkeitsgebot Rechnung zu tragen. Nach Möglichkeit soll die Blutentnahme für die Bestimmung der Nitisinonkonzentration vor der Nitisinoneinnahme erfolgen (Talspiegel; 'trough level'). Die Therapiesteuerung erfolgt nicht nach Medikamentenkonzentration, sondern richtet sich nach der SA-Konzentration

Der therapeutische Zielbereich für die Tyrosinkonzentration im Blut wird mit 200-800 μM angegeben (de Laet et al. 2011, Mayorandan et al. 2014, Alvarez 2017, Chinsky et al. 2017), ohne dass es hierzu kontrollierte, randomisierte, vergleichende Studien gibt. Diese Werte liegen deutlich oberhalb der Tyrosinkonzentration bei Gesunden (Normwert im Plasma von gesunden Kindern 19-119 μM). Prinzipiell sollte die Tyrosinkonzentration im Blut möglichst gering sein, ohne die Lebensqualität allzu stark zu beeinträchtigen. Eine Tyrosinkonzentration von <400-600 μM im Plasma wurde in Studien als erreichbar beschrieben (Mayorandan et al. 2014). Messungen der Tyrosinkonzentration können sowohl im Flüssig- als auch Trockenblut erfolgen. Auch hierbei ist bei der Umrechnung von Trocken-

auf Flüssigblut bzw. umgekehrt zu beachten, dass ein laborspezifischer Korrekturfaktor zu verwenden ist.

Phenylalanin sollte im unteren Referenzbereich liegen. Mitunter ist Phenylalanin im Plasma erniedrigt ($< 30 \mu\text{M}$) und sollte über phenylalaninreichere Nahrungsmittel (s. Anhang) oder alternativ als Einzelsubstanz hinzugefügt werden (Alvarez 2017).

Empfehlung 4a

Bei dringendem Verdacht auf oder bestätigter Tyrosinämie Typ 1 **soll** eine möglichst niedrige Nitisinondosis lebenslang verabreicht werden, ohne die metabolische Kontrolle, gemessen am Surrogatparameter für Toxizität, Sukzinylazeton im Blut/Urin, zu gefährden. Sukzinylazeton **soll** unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze des jeweiligen Labors liegen. Blutwerte spiegeln im Vergleich zu Urin einen längeren Zeitraum wider. Neben der Nitisinongabe **soll** eine Ernährungstherapie (eiweiß- und damit tyrosinarm) erfolgen.

Therapeutische Zielwerte für die Nitisinonkonzentration im Blut werden mit 20-60 μM angegeben. Es können deutlich niedrigere Werte toleriert werden, solange SA unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze liegt.

Expertenkonsens: 18 Ja; 0 Nein; 1 Enthaltung - Konsens

Empfehlung 4b

Die Tyrosinkonzentration im Plasma **soll** bei 200-600 μM liegen.

Die Phenylalaninkonzentration im Plasma **soll** im unteren Referenzbereich liegen. Bei anhaltend deutlich erniedrigter Phenylalaninkonzentration im Blut ($< 30 \mu\text{M}$) **soll** die Eiweißzufuhr gesteigert oder zusätzlich Phenylalanin als Einzelsubstanz über die Nahrung verabreicht werden, um dieses Ziel zu erreichen.

Blutentnahmen zur Therapiekontrolle sollten idealerweise morgens nüchtern, mindestens jedoch 4 Stunden nach der letzten Mahlzeit erfolgen.

Expertenkonsens: 18 Ja; 0 Nein; 1 Enthaltung - Konsens

Empfehlung 4c

Bestimmungen aus Trockenblut erlauben die Bestimmung von Sukzinylazeton, Tyrosin, Phenylalanin und Nitisinon. Sie sind für das Heimmonitoring gut geeignet.

Beim Vergleich zwischen Trocken- und Flüssigblutkonzentrationen **sollen** laborspezifische Korrekturfaktoren beachtet werden.

Expertenkonsens: 18 Ja; 0 Nein; 1 Enthaltung - Konsens

6.2 PHARMAKOLOGISCHE THERAPIE MIT NITISINON

Nitisinon hat das Outcome bei Patienten mit HT1 grundsätzlich verändert (Spiekerkötter et al. 2021). Ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn bereits in der Neugeborenenperiode ist dabei entscheidend (s. oben unter 2.). Durch Nitisinon wird die 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dehydrogenase

gehemmt, so dass weniger toxische Metabolite (4-Maleyl- und 4-Fumarylazetoazetat) anfallen (Abb. 1).

Die Initialdosis wird mit 1(-2) mg/kg und Tag angegeben (Alvarez et al. 2017, Chinski et al. 2017, Mayorandan et al. 2014, de Laet et al. 2013). Die Gabe von Nitisinon hat einen raschen Effekt auf die Leber- und Nierenfunktionsstörungen und verhindert diese auch langfristig (Larochelle et al. 2012, Santra et al. 2008, Maiorana 2014 & 2017). Nach unseren persönlichen Erfahrungen kann die Dosierung im Verlauf deutlich reduziert werden, ohne die metabolische Kontrolle, gemessen an der Konzentration von SA im Urin und/oder Blut, zu gefährden. Dies wurde auch in mehreren Studien berichtet (El-Karakasy et al. 2009, Mayorandan et al. 2014, Chinski et al. 2017).

Empfohlen wird, die Tagesdosis auf 2 Einzelgaben aufzuteilen. Basierend auf einer langen Halbwertszeit von 54 Stunden bei gesunden Erwachsenen (Hall 2001) wurde vorgeschlagen, auf eine einzelne tägliche Gabe umzustellen, um die Therapieadhärenz zu erhöhen (Schlune 2012). Die Stabilität von Nitisinon ist allerdings abhängig vom pH-Wert. Höhere pH-Werte führen zu einer größeren Stabilität, im sauren Milieu des Magens zerfällt Nitisinon rasch (Barchanska 2019). Möglicherweise kommt es bei einmaliger täglicher Gabe zu einer längeren Verweilzeit des Nitisinon im Magen mit vermehrtem Zerfall der Wirksubstanz. Pharmakokinetische Studien führten zu widersprüchlichen Ergebnissen. Eine Crossover-Studie zeigte, dass eine einmalige tägliche Gabe eine adäquate metabolische Kontrolle gewährleistet (Guffon et al. 2017), eine andere Studie zeigte hingegen, dass eine Einzeldosis am Tag zu Schwankungen von Nitisinon und SA führte (Kienstra et al. 2018). Eine Einzeldosis am Tag könnte bei Patienten jenseits des Kleinkindalters (ab 20 kg Körpergewicht) die Therapieadhärenz erhöhen. Für junge Patienten steht eine Suspension zur Verfügung, die eine exakte Dosierung in dieser Patientengruppe erlaubt. Ältere Patienten erhalten Hartkapseln.

Nitisinon weist selten Nebenwirkungen auf, z. B. okuläre Symptome, Thrombozytopenie (Alvarez et al. 2017; Mayorandan et al. 2014, Chinsky et al. 2017, Spiekerkötter et al. 2021). Allerdings sollten ein plötzliches Beenden oder Therapiepausen des Nitisinon vermieden werden, da es hierdurch zu ‚Porphyriekrisen‘ kommen kann (Honar et al. 2017, Schlump et al. 2008). Ein Absetzen von Nitisinon bei Schwangerschaft von HT1-Patientinnen ist nicht indiziert (s.u. unter 7.).

Nitisinon ist ein mäßiggradiger Inhibitor von Cytochrom P450 2C9, so dass eine eventuelle Komedikation, die über dieses Enzym abgebaut wird (z.B. Warfarin, Phenytoin), höhere Plasmaspiegel erreichen kann und gegebenenfalls die Dosierung der Komedikation angepasst werden muss (Huledal et al. 2019).

Bei Therapiebeginn soll ein ‚Notfallausweis‘ ausgestellt werden.

Empfehlung 5a

Kinder mit Tyrosinämie Typ 1 **sollen** bei dringendem Verdacht, auch wenn die genetische Konfirmationsdiagnostik noch nicht vorliegt, umgehend mit Nitisinon behandelt werden. Die Initialdosis beträgt 1 (-2) mg/kg Körpergewicht täglich. Im Verlauf **sollte** die körperlgegewichtsbezogene Dosierung unter Monitoring der Sukzinylazetonwerte im Urin/Blut (Ziel: unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze), möglichst reduziert werden (z. B. keine Anpassung der Dosis an höheres Körpergewicht).

Expertenkonsens: 19 Ja; 0 Nein; 0 Enthaltungen – starker Konsens

Empfehlung 5b

Daneben **soll** bei akuter Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung eine symptomatische Therapie erfolgen.

Expertenkonsens: 19 Ja; 0 Nein; 0 Enthaltungen – starker Konsens

Empfehlung 5c

Nitisinon **sollte** auf 2 tägliche Dosen aufgeteilt werden. Ab einem Körpergewicht von 20 kg kann auf eine einmal tägliche Gabe umgestellt werden, was möglicherweise die Adhärenz erhöht. Die Nitisinontherapie **soll** keinesfalls unterbrochen werden, da es hierunter zu metabolischen Krisen kommen kann.

Expertenkonsens: 17 Ja; 0 Nein; 2 Enthaltungen - Konsens

6.3 LEBER-TRANSPLANTATION

Seit Einführung von Nitisinon zur Behandlung der HT1 in Kombination mit einer eiweiß-/tyrosinarmen Diät hat die Anzahl der Lebertransplantationen signifikant ab- und das durchschnittliche Alter der Patienten bei Transplantation zugenommen.

In Ländern, in denen die HT1 Zielerkrankung des Neugeborenen Screenings ist und die Patienten somit präsymptomatisch behandelt werden, wird eine weitere deutliche Abnahme der Lebertransplantationen bei HT1 beobachtet.

Eine Lebertransplantation **soll** bei Patienten mit HT1 in folgenden Situationen durchgeführt werden:

- akutes Leberversagen, therapierefraktär unter adäquater Nitisinongabe (Suppression der SA-produktion)
- dringender Verdacht auf Vorliegen eines HCC oder Anzeichen für eine maligne Veränderung des Leberparenchyms (Inhomogenität oder Knötchenbildung in der bildgebenden Darstellung und/oder Anstieg des AFP im Blut)
- chronisches Leberversagen, das nicht auf eine kombinierte Therapie mit Nitisinon und Diät anspricht
- Leberzirrhose

Alternativ wurde bei Vorliegen verdächtiger Leberherde eine stereotaktische Radio-Frequenz-Ablation (SRFA) vorgeschlagen (Karall et al. 2014), wobei keine randomisierten und kontrollierten Studien im Vergleich zur Lebertransplantation vorliegen.

Eine Lebertransplantation **kann** ebenfalls nach sorgfältiger Abwägung bei Patienten, die eine fehlende Adhärenz für die diätetische Behandlung aufweisen, unter Hinweis auf eine weiterhin notwendige Medikamenteneinnahme nach Transplantation, in Betracht gezogen werden.

Eine präemptive Lebertransplantation **soll nicht** durchgeführt werden bei Patienten, die präsymptomatisch (durch Neugeborenen Screening) diagnostiziert und seit dem 1. Lebensmonat mit Nitisinon und Diät behandelt wurden, da bislang keine Zeichen eines Leberschadens bei diesen Patienten beobachtet wurden. Eine engmaschige Überwachung der Patienten über Tumormarker und Bildgebung ist jedoch erforderlich.

Eine Lebertransplantation **sollte** ebenfalls **nicht** durchgeführt werden bei Patienten mit einem HCC, das bereits metastasiert hat. Im Einzelfall ist immer eine interdisziplinäre Entscheidungsfindung erforderlich.

Die Prognose nach Lebertransplantation ist bei HT1 im Allgemeinen besser als bei anderen zugrundeliegenden Lebererkrankungen (Alvarez 2017, Arnon 2011, van Ginkel et al. 2017).

Nach Lebertransplantation persistiert eine (geringfügige) Erhöhung von Sukzinylazetoazetat und SA in Urin und Plasma, das in nichtheptatischen Geweben, vor allem der Niere, weiterhin produziert wird. Es wird diskutiert, dass dieses zu einer progressiven Schädigung des Nierenparenchyms nach Lebertransplantation beiträgt. Die Fortsetzung einer Low-Dose Nitisinon-Therapie, insbesondere bei vorliegender Tubulopathie, wurde vorgeschlagen, was allerdings auch eine nutritive Eiweißeinschränkung erfordert. In Studien hat sich jedoch gezeigt, dass die glomeruläre Filtrationsrate nach Lebertransplantation nicht beeinträchtigt ist und auch kein Tubulusschaden auftritt (Lindstedt et al. 1992, Pierik et al. 2005, Chinsky et al. 2017). Daher scheint ein Verzicht auf die Gabe von Nitisinon nach Lebertransplantation gerechtfertigt zu sein.

Empfehlung 6a

Eine Lebertransplantation **soll** durchgeführt werden bei therapierefraktärem Leberversagen, Auftreten eines HCC ohne Nachweis von Metastasen sowie chronischem Leberversagen unter adäquater Therapie mit Nitisinon und eiweiß-/tyrosinarmer Ernährungstherapie (Diät) und/oder bei Leberzirrhose.

Bei unzureichender Therapieadhärenz **soll** individuell entschieden werden, ob eine Lebertransplantation in Betracht kommt (Adhärenz hinsichtlich Immunsuppression erforderlich).

Expertenkonsens: 18 Ja; 0 Nein; 1 Enthaltung – Konsens

Empfehlung 6b

Nach Lebertransplantation ist eine Nitisinontherapie nicht erforderlich, auch wenn es zu einer geringfügigen Sukzinylazetonerhöhung in Blut und/oder Urin kommt.

Expertenkonsens: 13 Ja; 0 Nein; 6 Enthaltungen – mehrheitliche Zustimmung

6.4 ERNÄHRUNGSTHERAPIE BEI TYROSINÄMIE TYP 1

Die Ernährungstherapie soll in Kombination mit Nitisinon umgehend nach der Diagnosestellung begonnen und lebenslang beibehalten werden. Eine Eiweißreduktion in der Nahrung ist durch die Pathologie des genetischen Defekts bei HT1 und die Behandlung mit Nitisinon begründet (z. B. Chakrapani et al. 2012, Chinsky et al. 2017, de Laet et al. 2013, Mayorandan et al. 2014). Nitisinon verhindert die Bildung von SA, indem der Abbau von Tyrosin und Phenylalanin reduziert wird, so dass diese unter einer Normalkost stark ansteigen und schwerwiegende somatische und kognitive Beeinträchtigungen nach sich ziehen können.

Entsprechend zielt die diätetische Therapie auf eine reduzierte Aufnahme von Tyrosin und Phenylalanin unter Ergänzung einer tyrosin- und phenylalaninfreien Aminosäurenmischung (ASM) ab,

der zusätzliche Mikronährstoffe zugesetzt sind. Sie soll den altersspezifischen Energiebedarf und den Bedarf an Mikronährstoffen decken, so dass ein normales Wachstum und eine normale Entwicklung möglich sind (siehe Tab. 1, Anhang 1). Die Diät dient der Prävention negativer Folgen zu hoher Tyrosinkonzentrationen, u.a. Kristallablagerungen in der Kornea, neurokognitive Beeinträchtigung, Entwicklungsverzögerung und schmerzhafte hyperkeratotische Plaques an Händen und Füßen.

Empfehlung 7

Die Ernährungstherapie bei Tyrosinämie Typ 1 **soll** eine reduzierte Aufnahme von Tyrosin und Phenylalanin sicherstellen. Sie wird ergänzt durch eine tyrosin- und phenylalaninfreie Aminosäurenmischung, der Mikronährstoffe zugesetzt sind. Damit **soll** unter der Therapie mit Nitisinon eine bestmögliche körperliche und geistige Entwicklung der Betroffenen erreicht werden.

Expertenkonsens: 19 Ja; 0 Nein; 0 Enthaltungen – starker Konsens

Durchführung der Diät im Alltag – „Diet for Life“: Der Bedarf an Phenylalanin und der Bedarf an Tyrosin sind voneinander abhängig. Weiterhin sind beide abhängig von Wachstum, der Deckung des Energie- und Proteinbedarfs und gesundheitlichen Faktoren. Unter einer adäquaten Diättherapie soll die Tyrosinkonzentration im Plasma in allen Altersphasen unter 600 µM liegen. Eine zu niedrige Phenylalaninkonzentration im Blut (<30 µM) soll mit zusätzlicher Nahrung angehoben werden, ohne dass es dadurch zu einer erhöhten Tyrosinkonzentration kommt (Mayorand et al. 2014, Chinski et al. 2017). Alternativ ist aber auch die Gabe von Phenylalanin als Einzelaminosäure abhängig von der Phenylalaninkonzentration möglich.

Die Umsetzung der Ernährungstherapie soll regelmäßig durch eine Fachkraft für Ernährungstherapie (Fachkraft für Ernährungstherapie, Diätologe) überprüft und angepasst werden. Die Häufigkeit der Beratungen soll abhängig vom Alter des Betroffenen, der Schwere der Erkrankung, dem Verständnis der Familie für die Erkrankung und deren Therapieadhärenz gewählt werden.

Altersspezifische Empfehlungen: In den ersten Lebensjahren soll eine strenge Lebensmittelauswahl eingehalten und engmaschig überwacht werden. Mit Aufnahme der HT1 in das Neugeborenen-Screening ergeben sich neue therapeutische Fragestellungen, z. B. zum Stillen. Dies soll nach entsprechender ernährungstherapeutischer Beratung gefördert werden, ersatzweise wird eine Ernährung über Formulanahrung durchgeführt (s. Tab. 1, Anhang 1).

Eine Diätlockerung kann im Kindes-/Jugendalter die Akzeptanz und die Adhärenz gegenüber der Diät unterstützen (Yilmaz et al. 2020; Bärhold et al. 2021), vorausgesetzt, die metabolischen Zielwerte werden damit weiterhin erreicht. Eine Diätlockerung unter Kategorisierung der Lebensmittel kann mit den Betroffenen individuell abgestimmt werden (Bärhold et al. 2021).

Deckung des Energiebedarfs: Die Diät soll eine ausreichende Energieversorgung gewährleisten, angepasst an Alter, Gewicht und körperliche Aktivität. Besonders die energieliefernden Nährstoffe Fett und Kohlenhydrate sollen bewusst eingesetzt werden, um die reduzierte Aufnahme von ‚versteckten‘ Fetten aus Fleisch, Wurst oder Milchprodukten zu ergänzen. Hochwertige Pflanzenöle (Rapsöl, Olivenöl, Walnussöl) und Streichfett (Butter, Margarine) sollen in Speisen verarbeitet werden, um einem Energiemangel (Katabolie) vorzubeugen. In einer katabolen Stoffwechsellaage steigen durch den Abbau von körpereigenem Eiweiß die Plasmakonzentrationen von Phenylalanin

und Tyrosin an. Erhöhte Werte der verzweigtkettigen Aminosäuren Leuzin, Isoleuzin und Valin sind Marker für eine Katabolie infolge unzureichender Kalorienzufuhr (Illsinger et al. 2005). Erst bei ausgeprägter Katabolie findet sich eine Ketose (Ketonämie, Ketonurie).

Kohlenhydrate werden durch eiweißarme Speziallebensmittel (Brot, Teigwaren, Gebäck) und Obst ergänzt. Teilweise sind die Spezialprodukte mit Ballaststoffen angereichert. Eine ausreichende Zufuhr von Ballaststoffen ist gegeben, wenn im Rahmen einer gesunden Ernährung viel Gemüse und Obst verzehrt werden.

Empfehlung zur Eiweißzufuhr: Die natürliche Eiweißzufuhr setzt sich aus einem kleinen Anteil an natürlichem Eiweiß aus Obst, Gemüse und eiweißarmen Speziallebensmitteln zusammen. Diese reicht nicht aus, um den Bedarf zu decken. Eine Aminosäuremischung (ASM) ohne Tyrosin und Phenylalanin soll den Bedarf an Eiweiß, aber auch an Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen, decken. Die altersabhängigen D-A-CH-Referenzwerte (Deutschland, Österreich, Schweiz) beziehen sich auf die Zufuhr von Proteinen mit hoher biologischer Wertigkeit, die über die ASM abgedeckt werden (s. Tab. 2, Anhang 2).

In Deutschland, Österreich und der Schweiz stehen ASM zur Verfügung, einige auf der Basis von Glycomakropeptiden (GMP). Die klassische ASM steht als Pulver, als Drink in flüssiger Form oder als Tablette zur Verfügung. Die Fachkräfte für Ernährungstherapie berechnen den Eiweißbedarf, Patienten und/oder Eltern wählen das Produkt, welches am besten toleriert wird, so dass die tägliche Einnahme gewährleistet ist.

Die tägliche Menge der ASM sollte auf mindestens drei Portionen täglich aufgeteilt und möglichst zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um eine gute Resorption der Nährstoffe zu gewährleisten.

Produkte auf Basis von GMP unterscheiden sich im Geschmack und Geruch von den übrigen ASM und können eine Alternative für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche/Erwachsene sein, die Probleme in der Akzeptanz der klassischen ASM haben. GMP ist ein Eiweißsupplement, das auf Basis von Molkenprotein gewonnen und durch andere Aminosäuren und Mikronährstoffen ergänzt wird. GMP enthalten aus herstellungstechnischen Gründen noch kleine Mengen an Phenylalanin und Tyrosin und sind ab einem Alter von 3 Jahren zugelassen. Als intakte Polypeptide sind GMP besser verträglich als klassische ASM und führen zu länger anhaltender Sättigung (Ney et al. 2016).

Lange wurde empfohlen, die Lebensmittel zu wiegen und den Tyrosingehalt zu berechnen. Eine neuere Studie im deutschsprachigen Raum zeigte, dass die Einhaltung der richtigen Nahrungsmittelauswahl durch Kategorisierung in geeignete, bedingt geeignete und ungeeignete Lebensmittel nicht zu ungünstigeren Ergebnissen führt als mit differenzierter Berechnung (Bärhold et al. 2021) (s. Tab. 3, Anhang 3). Es kann davon ausgegangen werden, dass die Erleichterung im Alltag zu einer besseren Adhärenz und Lebensqualität führt. Eine retrospektive, longitudinale Studie hat gezeigt, dass die Empfehlung einer moderaten Steigerung der Eiweißzufuhr über natürliche Lebensmittel die Therapieadhärenz verbessert, ohne die metabolische Kontrolle zu gefährden (Yilmaz et al. 2020). Weitere Studien sind in diesem Zusammenhang erforderlich.

Empfehlung 8

Die Ernährungstherapie **soll** an die individuelle Situation und den Bedarf jedes Patienten abhängig von Wachstum, Energiebedarf, gesundheitlichem Status, psychosozialer Situation und anderen Faktoren lebenslang regelmäßig angepasst und deren Effektivität evaluiert werden. Die

Vereinfachung/Lockerung der Ernährungsvorgaben (beispielsweise durch Kategorisierung von Lebensmitteln) kann zu einer besseren Adhärenz und Lebensqualität beitragen.

Expertenkonsens: 19 Ja; 0 Nein; 0 Enthaltungen – starker Konsens

Besondere Situationen: Bei niedrigen Phenylalaninwerten (unter 30 µM) kann eiweißarmes Brot teilweise gegen normales Brot ausgetauscht werden. Im normalen Brot ist mehr Phenylalanin als Tyrosin enthalten. Die Ergänzung von Phenylalanin über natürliche Lebensmittel ist in den meisten Fällen patientenfreundlicher als über isoliertes Phenylalanin.

Hohe Tyrosinkonzentrationen entstehen, wenn ungeeignete Lebensmittel verzehrt werden. Patienten und ihre Familien sollen dazu wissen, dass die erhöhten Tyrosinkonzentrationen im Blut zu Beschwerden an der Hornhaut (Konjunktivitis, Schmerzen) und der Haut führen können.

Infektionen mit Fieber oder Übelkeit und Erbrechen können die Tyrosinkonzentrationen im Blut auf Grund der Katabolie ansteigen lassen. In diesen Phasen sollten möglichst eiweißarme Lebensmittel (eiweißarme Speziallebensmittel, Verzicht auf Kartoffeln und Kartoffelprodukte) in fettreicher Zubereitung angeboten werden.

Kinder mit Fütterungsproblemen brauchen besondere Aufmerksamkeit. Sollten diese durch die Diät begründet sein, sind engmaschige Beratungen zu Fütterungstechniken und Speisengestaltung indiziert. Wenn erforderlich, kann die Diät als Sondennahrung zusammengestellt werden.

Bei Non-Adhärenz der Eltern oder minderjähriger Patienten sollen koordinierte Beratungen mit dem interdisziplinären Stoffwechselteam (Arzt, Fachkraft für Ernährungstherapie, Psychologe) stattfinden, um Barrieren abzubauen, Motivation zu entwickeln und, wenn notwendig, externe Fachkräfte in die häusliche Versorgung des Kindes einzubinden. Bei anhaltender Non-Adhärenz sollten Maßnahmen zur Prävention einer Kindswohlgefährdung initiiert werden.

Die ernährungstherapeutische Beratung soll integraler Bestandteil der Therapie bei HT1 sein und in enger Abstimmung mit der ärztlichen Behandlung an einem spezialisierten Stoffwechselzentrum stattfinden.

Für die Akzeptanz und das erfolgreiche Selbstmanagement der Diät und der Einnahme der ASM oder Eiweißsupplementation sind regelmäßige Beratungen und theoretische und alltagspraktische Schulungen der Familien und später der Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen unverzichtbar.

Die Beratungs- und Schulungsinhalte orientieren sich am Alter des Kindes, seinem Entwicklungsstand und aktuellen Alltagsaufgaben (Anhang 4). Themen der ernährungstherapeutischen Beratung umfassen die Lebensmittelauswahl, Bezugsquellen von eiweißarmen Speziallebensmitteln, Informationen über die ASM, praktische Hilfen zur Umsetzung der Diät im Alltag, Informationen zu Kochrezepten und Aufklärungsbroschüren (Meyer et al. 2017).

Bei den regelmäßigen Beratungsterminen sollte eine Ernährungsanamnese durchgeführt, evtl. Ernährungsprotokolle ausgewertet, die Verordnung der ASM überprüft und ggf. angepasst und Produktneuheiten vorgestellt werden. Die Adhärenz gegenüber der lebenslangen Ernährungstherapie wird höher sein, wenn die Diät für die Betroffenen und ihre Familien einfach und alltagstauglich ist.

Die ernährungstherapeutische Beratung soll im Sinne des German-Nutrition Care Prozesses (G-NCP) (VDD 2015) als prozessgeleitetes Handeln der Fachkraft für klinische Ernährungstherapie

durchgeführt werden. Beim G-NCP handelt es sich um eine bewährte und evaluierte Methode der systematischen Problemlösung, welche geplant, zielgerichtet und nachvollziehbar ist.

Empfehlung 9

Die ernährungstherapeutische Beratung und Schulung **soll** als prozessgeleitetes Handeln von einer Fachkraft für Ernährungstherapie durchgeführt werden, die Mitglied eines interdisziplinären, multiprofessionellen Teams zur Behandlung von Tyrosinämie Typ 1 ist.

Expertenkonsens: 18 Ja; 0 Nein; 1 Enthaltung - Konsens

6.5 SCHULUNG VON KINDERN, JUGENDLICHEN MIT TYROSINÄMIE TYP 1 UND DEREN ELTERN

Die Therapie der HT1 soll unverzüglich nach Diagnosestellung begonnen und lebenslang konsequent im Alltag beibehalten werden. Analog zu anderen täglich zu behandelnden chronischen Krankheiten (Meyer et al. 2017, Ernst et al. 2016, Phelen et al. 2018) ist zunächst die Schulung der Eltern und anderer primärer Bezugspersonen, später auch die Schulung der Kinder und Jugendlichen ein integraler Bestandteil der Therapie. Sie soll durch ein qualifiziertes multiprofessionelles Behandlungsteam (Arzt/Ärztin, Ernährungsfachkraft, psychosoziale Fachkraft) angeboten werden, das gemeinsam getragenen qualitätsgesicherten Therapieprinzipien und Therapiezielen bei HT1 folgt, d.h. 'mit einer Stimme spricht' (Lange & Kordonouri 2019, Skinner et al. 2018).

Heutzutage wird die Diagnose HT1 in vielen Ländern im Rahmen des Neugeborenen Screenings gestellt. Folglich soll Eltern und anderen primären Bezugspersonen betroffener Neugeborener nach der Übermittlung der Diagnose eine strukturierte Schulung angeboten werden (BMG 2016, Weber et al. 2012, Gramer et al. 2013) (s. Anhang 5). Zentrale Schulungsthemen für Eltern Neugeborener mit HT1 sind im Anhang 5 aufgeführt.

Angesichts der Seltenheit der HT1 findet die Initialschulung nach Diagnosestellung in der Regel individuell für die Eltern und andere primäre Bezugspersonen statt.

Empfehlung 10a

Die strukturierte Schulung von Kindern, Jugendlichen und deren Eltern sowie anderen primären Bezugspersonen stellt einen integralen Bestandteil der Therapie der Tyrosinämie Typ 1 dar und **soll** bedarfsgerecht angeboten werden. Dabei soll auf die Notwendigkeit einer lebenslangen Therapieadhärenz eingegangen werden.

Expertenkonsens: 18 Ja; 0 Nein; 1 Enthaltung – Konsens

Die körperliche und kognitive Entwicklung von Kindern erfordert eine kontinuierliche Anpassung der Ernährungstherapie, der medikamentösen Therapie und eine altersgemäße Begleitung durch deren Eltern. Weiterhin benötigen Eltern Unterstützung (Weber et al. 2012; Gramer et al. 2013) bei der emotionalen Bewältigung der Krankheit, der Therapie und Prognose ihres Kindes, bei dessen sozialer Integration, der Gestaltung des Alltags und bei krankheitsspezifischen Erziehungsfragen (Ernst et al. 2017).

Beginnend mit dem Kindergartenbesuch benötigen Kinder und Jugendliche regelmäßig altersgemäße Informationen zur HT1 und deren Therapie. Sie sollen dem kognitiven Entwicklungsstand entsprechend didaktisch aufbereitet sein, sich an den jeweiligen Entwicklungsaufgaben und schulischen Meilensteinen orientieren. Die Schulungen sollen an individuelle Kompetenzen und Bedürfnisse, kulturelle Spezifika und Herausforderungen der Teilnehmenden adaptiert werden können und bewährten effektiven didaktischen Konzepten folgen. Schulungen von Patienten mit HT1 und ihrer Familien können auch im Rahmen stationärer Rehabilitationsmaßnahmen in geeigneten Einrichtungen erfolgen.

Bei anderen häufigeren chronischen Krankheiten im Kindes- und Jugendalter haben sich strukturierte und qualitätsgesicherte Schulungen als überlegen gegenüber unstrukturierten Informationsangeboten erwiesen. Strukturierte Schulungen zeichnen sich durch folgende Kriterien aus (Phelen et al. 2018):

- (1) ein strukturiertes, konsentiertes, evaluiertes schriftliches Curriculum
- (2) die Integration in die Langzeittherapie durch ein qualifiziertes multiprofessionelles therapeutisches Team
- (3) ein langfristig angelegtes Konzept zur Förderung der Selbstmanagement-Kompetenzen und Angebot psychosozialer Unterstützung
- (4) das Einbeziehen der Eltern und anderer primärer Bezugspersonen bis in die Adoleszenz hinein
- (5) die Nutzung verhaltenstherapeutischer Techniken zur Förderung von Problemlösungsfähigkeiten, Zielsetzung, kommunikativen Fähigkeiten, familiärer Zusammenarbeit, Bewältigungsstrategien und Stressbewältigung
- (6) das Vorhandensein von qualifiziert ausgebildeten Trainern
- (7) die Qualitätssicherung der Schulungen

Allgemein wurde für Eiweißstoffwechselerkrankungen bereits ein Schulungskonzept vorgeschlagen (Zeltner et al. 2014). Derzeit liegt jedoch noch kein entsprechendes deutschsprachiges Schulungscurriculum zur HT1 vor. Ein modular aufgebautes Programm zu Phenylketonurie (PKU) (Meyer et al. 2017) kann als „Blaupause“ dienen und um spezifische Themen der HT1 erweitert werden. Das ModuS-Konzept, als modulares Schulungsprogramm bereits für die PKU als metabolischer Modellerkrankung etabliert, zur Schulung bei chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter (Ernst et al. 2020) kombiniert generische Elemente, z. B. Krankheitsbewältigung in der Familie, psychosoziale Unterstützung oder sozialrechtliche Informationen, mit krankheitsspezifischen Themen zur Stoffwechselstörung, Therapie und zum Selbstmanagement bei akuten Krisen.

Die Evaluation des Programms soll sich direkt auf die Schulungsziele beziehen, z. B. die Fähigkeit zum Selbstmanagement, das Erreichen selbst gesetzter Behandlungsziele (somatisch, psychosozial, Teilhabe), Krankheitsbewältigung, verbesserte Selbstwirksamkeit, aber auch das Erreichen metabolischer Zielwerte.

Empfehlung 10b

Schulungen zur Tyrosinämie Typ 1 **sollen** wiederholt als Teil der Langzeittherapie orientiert an den besonderen Bedürfnissen und Entwicklungsfortschritten betroffener Patienten sowie ggf. ihrer Eltern qualitätsgesichert angeboten werden.

Expertenkonsens: 18 Ja; 0 Nein; 1 Enthaltung – Konsens

Analog zu den Schulungscurricula bei anderen chronischen Stoffwechselstörungen, bei denen sich die obige Gliederung bewährt hat, kann eine entsprechende Gliederung nach Entwicklungsstufen auch bei der HT1 empfohlen werden. Wenn möglich, könnten diese Schulungen als Gruppenangebote für mehrere Kinder / Jugendliche angeboten werden, um den positiven Einfluss gleich betroffener junger Menschen oder Familien bei der Bewältigung der HT1 und ihrer Folgen für die oft beeinträchtigte Lebensqualität zu nutzen (van Vliet et al. 2019, Zeltner et al. 2014). Zentrale Schulungsthemen sind altersspezifisch insbesondere im Kapitel Ernährungstherapie zusammengestellt.

Wichtige Schulungsthemen für ältere Jugendliche sollten in Vorbereitung der Transition in die internistische Langzeittherapie angesprochen werden, z. B. qualifizierte Weiterbetreuung durch ein Stoffwechselzentrum für Erwachsene, Beruf und Sozialrecht, Partnerschaft, Familienplanung, Kinderwunsch. Wenn gewünscht, möglich und erforderlich, sollten Hilfen zur Transition in ein qualifiziertes Stoffwechselzentrum für Erwachsene angeboten werden. Hiermit soll individuell nach Entwicklungsstand der Patienten frühzeitig begonnen werden (ab einem Alter von etwa 15 Jahren).

Empfehlung 10c

Altersgemäße Schulungen für Kinder vor dem Schuleintritt, Grundschulkinder, Jugendliche und junge Menschen vor der Transition in internistische Behandlung **sollen** angeboten werden.

Die Transition in ein qualifiziertes Stoffwechselzentrum für Erwachsene **soll** unterstützt werden.

Expertenkonsens: 18 Ja; 0 Nein; 1 Enthaltung – Konsens

6.6 PSYCHOSOZIALE UNTERSTÜTZUNG

Die Diagnose einer schwerwiegenden chronischen Erkrankung eines Neugeborenen stellt für alle Eltern eine hohe psychische Belastung dar. Während dies bereits für diverse chronische Krankheiten belegt wurde (Frankel et al. 2016, Kißgen et al. 2012), gibt es unseres Wissens keine entsprechend belastbaren Daten zu Eltern von Kindern mit HT1.

Entsprechend der Empfehlungen bei anderen chronischen Erkrankungen des Kindesalters sind, abhängig von der individuellen Situation der Familie, folgende Angebote integraler Bestandteil der Initialtherapie und –schulung: psychologische Hilfen zur emotionalen Bewältigung der unerwarteten Diagnose, Beratung zur Integration der Therapie in den Alltag bei einem Säugling mit HT1, Informationen zu sozialen Unterstützungsmöglichkeiten/Selbsthilfegruppen.

Weiterhin kann ein psychosoziales Screening auf familiäre Risikofaktoren stattfinden, die häufig eine konsequente Therapie beeinträchtigen, z. B. psychische Erkrankung eines Elternteils, kognitive Überforderung der Eltern, Sprachprobleme, kulturell bedingte ungünstige Krankheitsvorstellungen, Überforderung der Eltern wegen weiterer sozioökonomischer Belastungen. Hier sollten frühzeitig präventiv soziale Hilfen für Familien initiiert werden.

Im weiteren Verlauf der Langzeittherapie, besonders bei unzureichender Therapieadhärenz, sollten besondere psychosoziale Belastungen zunächst der Eltern, später auch der Kinder, Jugendlichen und

Erwachsenen mit HT1 erfragt und individuelle Hilfen nach Bedarf angeboten werden. Viele der dabei relevanten Themen werden während der Ernährungsberatungen und Schulungen bearbeitet (s. 6.4 und 6.5). Darüber hinaus sind folgende Angebote zu empfehlen: Sozialrechtliche Informationen (Schwerbehinderung, Pflegeversicherung, Integration in Kindertageseinrichtungen und Schule, finanzielle Hilfen für Familien), Rehabilitationsmaßnahmen für Eltern und/oder das Kind und Selbsthilfeinitiativen.

Bei Hinweisen auf psychische Belastungen oder Überforderung sollte ein entsprechendes Screening (z. B. Angst, Depression, Krankheitsakzeptanz, Fatigue, Erziehungsprobleme, Eltern-Kind-Konflikte) bei Eltern, Schulkindern, Jugendlichen und Erwachsenen durchgeführt und bei positivem Ergebnis eine therapeutische Unterstützung angeboten werden. Dies kann insbesondere zu Beginn der Pubertät (Nap-van de Vlist et al. 2019) notwendig sein, wenn Jugendliche beginnen, die Tragweite ihrer Krankheit zu verstehen und sich mit der Akzeptanz der Krankheit und der eigenen Prognose auseinanderzusetzen.

Empfehlung 11a

Bedarfsgemäße psychologische und sozialrechtliche Beratungen **sollen** Eltern bei Diagnose, sowie Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Tyrosinämie Typ 1 im Verlauf der Langzeitbetreuung angeboten werden.

Expertenkonsens: 19 Ja; 0 Nein; 0 Enthaltungen – starker Konsens

Empfehlung 11b

Ein regelmäßiges Screening auf besondere psychosoziale Belastungen **sollte** durchgeführt werden, um einer unzureichenden Therapieadhärenz vorzubeugen.

Expertenkonsens: 16 Ja; 0 Nein; 3 Enthaltung – Konsens

7. LANGZEITTHERAPIE UND MONITORING

Das Therapiemonitoring umfasst eine regelmäßige Anamneseerhebung, körperliche Untersuchung (insbesondere Augen, Rachitiszeichen, Organomegalie). Die Häufigkeit hängt vom individuellen Krankheitsverlauf ab. Regelmäßig sollte auch eine qualifizierte Beratung durch eine Ernährungsfachkraft (‚Zertifikatskurs angeborene Stoffwechselerkrankungen‘ als Zusatzqualifikation des VDD wünschenswert, ‚metabolic dietetics‘) sowie die bedarfsorientierte Einbindung von Psychologen und Sozialarbeitern erfolgen.

7.1 LABORPARAMETER

Anfänglich sollen die Laborparameter etwa wöchentlich überprüft werden, nach initialer Stabilisierung dann zunächst alle 3 Monate, ab dem Kleinkindalter kann auf Kontrollen alle 6 Monate, im Erwachsenenalter alle 6-12 Monate übergegangen werden. Es handelt sich hierbei um Orientierungswerte, die individuell angepasst werden sollen. Therapie und Monitoring sollen lebenslang durchgeführt werden.

Die regelmäßigen Laborkontrollen sollen folgende Parameter umfassen (s. Tab. 4, Anhang 6): Blutbild, Elektrolyte mit Kalzium und Phosphat, Blutgasanalyse, Transaminasen, Gamma-GT,

alkalische Phosphatase, Protein, Albumin, Alpha-Fetoprotein, Harnstoff, Kreatinin, Cystatin C, Quick-Wert, PTT, Vitamin D-Metabolite, Parathormon und Ferritin.

Spezielle Stoffwechselfparameter: Plasma-Aminosäuren (insbesondere Tyrosin und Phenylalanin, verzweigtkettige Aminosäuren Leuzin, Isoleuzin und Valin als Katabolieparameter), SA im (Trocken-) Blut und/oder Spontanurin (organische Säuren im Urin), Aminosäuren im Spontanurin (1-2 Mal jährlich), Nitisinonkonzentration im (Trocken-) Blut.

Während Tyrosinkonzentrationen im Plasma über den Tag verteilt wenig schwanken, verändern sich die Phenylalaninkonzentrationen während des Tages deutlich (Daly et al. 2012), die Werte nach der nächtlichen Nüchternperiode sind am besten reproduzierbar. Aufgrund der nächtlichen Katabolie sind diese Werte aber nicht repräsentativ für den gesamten Tag. Es wurde empfohlen, die Aminosäuren vor dem Frühstück zu bestimmen (van Dam et al. 2017), was logistisch allerdings kaum möglich und am Ehesten im Rahmen eines Heimmonitorings über Trockenblutkarten zu realisieren ist. Für ein Heimmonitoring zwischen den Ambulanzbesuchen im Stoffwechselzentrum eignet sich aus logistischen Gründen besonders Trockenblut mit Bestimmung von Tyrosin, Phenylalanin, SA und Nitisinon (Sander et al. 2011, La Marca et al. 2012, Schultz et al. 2020). Kontrollen über Trockenblutkarten sollten einmalig zwischen den Ambulanzbesuchen erfolgen.

Empfehlung 12a

Nach Therapiebeginn **sollen** engmaschige Verlaufskontrollen in einem Stoffwechselzentrum durchgeführt werden. Die Häufigkeit der lebenslangen Kontrollen **soll** sich am individuellen Krankheitsverlauf orientieren. Das Monitoring **soll** im Säuglingsalter alle 3 Monate, ab dem Kleinkindalter alle 6 Monate und im Erwachsenenalter alle 6-12 Monate erfolgen.

Expertenkonsens: 18 Ja; 0 Nein; 1 Enthaltung – Konsens

Empfehlung 12b

Das Therapiemonitoring **sollte** durch ein multiprofessionelles Team (Arzt mit Erfahrung im Bereich angeborener Stoffwechselerkrankungen, Ernährungsfachkraft, Psychologe, Sozialarbeiter) erfolgen.

Expertenkonsens: 19 Ja; 0 Nein; 0 Enthaltungen – starker Konsens

Empfehlung 12c

Neben einer körperlichen Untersuchung mit Erhebung der Körpermaße und des Entwicklungsstatus **soll** ein Monitoring von Organfunktionsparametern erfolgen. An metabolischen Parametern werden Aminosäuren im Plasma (Tyrosin, Phenylalanin, Leuzin, Isoleuzin, Valin), Sukzinylazeton im (Trocken-) Blut und/oder Urin bestimmt (vgl. Tab. 4). Die Bestimmung von Nitisinonkonzentrationen im Blut kann insbesondere bei Unsicherheit hinsichtlich der pharmakologischen Therapieadhärenz hilfreich sein.

Expertenkonsens: 18 Ja; 0 Nein; 1 Enthaltung – Konsens

Empfehlung 12d

Ein Heimmonitoring **sollte** zwischen den Ambulanzbesuchen aus Trockenblut erfolgen. Für die Umrechnung von Trockenblut- auf Flüssigblutwerte sind laborspezifische Korrekturfaktoren anzuwenden.

Expertenkonsens: 18 Ja; 0 Nein; 1 Enthaltung – Konsens

7.2 HEPATOZELLULÄRES KARZINOM (HCC) BEI TYROSINÄMIE TYP 1

Als bester Marker für ein HCC im Blut gilt AFP. Dieses ist meist bei Diagnosestellung der HT1, sowohl im Neugeborenenalter als auch in ausgeprägterem Maße jenseits des Neugeborenenalters, unspezifisch stark erhöht. Es sinkt nach Beginn der Nitisinontherapie nur langsam ab und kann über mehrere Monate erhöht bleiben. Ein nachfolgender Anstieg des AFP ist verdächtig für das Vorliegen eines HCC (Koelink et al. 2006, van Ginkel et al. 2017, Nobili et al. 2010). Mitunter normalisiert sich der initial erhöhte AFP-Wert nicht (van Ginkel et al. 2015).

Auch unabhängig vom AFP-Wert sollte zusätzlich eine abdominelle Ultraschalluntersuchung etwa alle 6 bis 12 Monate erfolgen, um Leber und Nieren zu beurteilen. Die Sensitivität der Ultraschalluntersuchung hinsichtlich eines HCC liegt bei 60-80%, die Spezifität bei 45-94%, abhängig von der Erfahrung des Untersuchers und der Qualität des Ultraschallgerätes (van Ginkel et al. 2017).

Bei Verdacht auf ein HCC soll eine weitergehende abdominelle Bildgebung erfolgen. Eine abdominelle Computertomographie sollte wegen der damit einhergehenden Strahlenbelastung nicht durchgeführt werden. Die Magnetresonanztomographie hat eine hohe Sensitivität (89-100%) und kann auch kleinere Läsionen von 1-2 cm Größe detektieren, bei Einsatz eines Kontrastmittels liegt die Sensitivität bei 91 % (ca. 7% falsch negative Befunde bei hyperintensiven Läsionen), die Spezifität bei 95% (Halac et al. 2017, van Ginkel et al. 2017, Ayuso et al. 2012, Bolondi et al. 2003, Burrel et al. 2003).

Wegen des Risikos, Tumorzellen zu streuen, sind Leberbiopsien aus verdächtigen Läsionen umstritten (Khanna 2018).

Empfehlung 13a

Alpha-Fetoprotein Verlaufswerte **sollen** zum Monitoring hinsichtlich der Entstehung eines HCC regelmäßig im Rahmen der Ambulanzbesuche bestimmt werden. Nach Therapiebeginn sind die Alpha-Fetoproteinwerte oft noch längere Zeit erhöht, eine ausbleibende Normalisierung oder ein sekundärer Anstieg **sollen** Anlass für eine Bildgebung sein.

Expertenkonsens: 19 Ja; 0 Nein; 0 Enthaltungen – starker Konsens

Empfehlung 13b

Primär **sollte** eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens zur Verlaufskontrolle alle 6 – 12 Monate erfolgen, sofern ausreichende Expertise besteht. Eine höhere Sensitivität und Spezifität hat jedoch die Magnetresonanztomographie.

Wegen des Risikos, Tumorzellen zu streuen, **soll** auf Leberbiopsien verzichtet werden.

Expertenkonsens: 19 Ja; 0 Nein; 0 Enthaltungen – starker Konsens

7.3 OPHTHALMOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

Augensymptome hängen mit deutlich erhöhten Tyrosinkonzentrationen im Blut (meist >800 µM) zusammen (Mayorandan et al. 2014, Chinski et al. 2017). Eine routinemäßige augenärztliche Kontrolle wird nicht empfohlen. Beim Auftreten okulärer Symptome wie Konjunktivitis, Schmerzen

der Augen, Hornhautablagerungen (Wisse et al. 2012) und bei einer Sehstörung sowie bei unzureichender diätetischer Adhärenz soll jedoch eine augenärztliche Untersuchung erfolgen.

Empfehlung 14

Es besteht keine zwingende Indikation für ophthalmologische Routinekontrollen. Beim Auftreten von Augensymptomen oder bei unzureichender Adhärenz **soll** eine augenärztliche Untersuchung erfolgen.

Expertenkonsens: 17 Ja; 0 Nein; 2 Enthaltungen – Konsens

7.4 KARDIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

Das Auftreten einer klinisch relevanten kardialen Mitbeteiligung wird kontrovers diskutiert (Mayorandan et al. 2014, Chinski et al. 2017) und ist beim Auftreten klinisch meist nicht relevant (Arora et al. 2006) oder unter Nitisinontherapie rasch reversibel (André et al. 2005, Mohamed et al. 2013).

Ein routinemäßiges Monitoring der Herzfunktion mit Echokardiographie und EKG wird daher nicht empfohlen. Nur bei klinischen Auffälligkeiten sollen eine Echokardiographie und ein EKG durchgeführt werden.

Empfehlung 15

Kardiologische Symptome sind meist temporär oder klinisch schwach ausgeprägt mit Besserungstendenz unter Nitisinontherapie. Daher werden routinemäßige kardiologische Verlaufskontrollen nicht empfohlen. Beim Auftreten kardiologischer Symptome **soll** elektiv eine kardiologische Verlaufskontrolle veranlasst werden.

Expertenkonsens: 17 Ja; 0 Nein; 2 Enthaltungen – Konsens

7.5 NEUROKOGNITIVE UNTERSUCHUNG

Längsschnittstudien zur HT1 weisen - auch unter Nitisinon-Behandlung - auf beeinträchtigte exekutive Funktionen, z.B. Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität, erniedrigte IQ-Werte (z. B. de Laet et al. 2011, Thimm et al. 2012, Ignacia Garcia et al. 2017), Verhaltens- und Aufmerksamkeitsprobleme (Pohorecka et al. 2012) und motorische Beeinträchtigungen hin (Garcia et al. 2017). Die kognitiven Beeinträchtigungen sind mit Schulproblemen assoziiert (van Ginkel et al. 2017, Pohorecka et al. 2012, Bendadi et al. 2014, Thimm et al. 2012).

Längsschnittdaten weisen außerdem auf eine Progression der neuropsychologischen Beeinträchtigungen hin (Bendadi et al. 2014, Garcia et al. 2017). Einige Autoren empfehlen daher, spätestens ab dem Schuleintritt, wenn entsprechend valide Daten erhoben werden können, die kognitive Leistungsfähigkeit regelmäßig zu überprüfen und davon abhängig die Schulform und ggf. besondere Hilfen zu planen. Die neurokognitiven Leistungseinbußen werden mit strukturellen Veränderungen im Gehirn als Korrelat in Verbindung gebracht, die vor allem die weiße Substanz und die Myelinisierung betreffen. Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass eine zu niedrige Phenylalaninkonzentration mit neurokognitiven Beeinträchtigungen assoziiert ist (Bendadi et al.

2014, Garcia et al. 2017). Andere Autoren konnten in relativ kleinen Stichproben keine Assoziation mit der Plasma-Phenylalaninkonzentration oder der Plasma-Tyrosinkonzentration belegen (Pohorecka et al. 2012).

Zur Erklärung der neurokognitiven Beeinträchtigungen gibt es verschiedene Hypothesen: a) die Grunderkrankung selbst mit toxischen Nebenprodukten und assoziierter Leberfunktionsstörung; b) die Behandlung mit Nitisinon; c) hohe Tyrosinkonzentrationen im Plasma, die die Aufnahme anderer Aminosäuren in das ZNS behindern und dadurch die zerebrale Proteinsynthese allgemein oder die Neurotransmittersynthese durch den reduzierten Zufluss von Tryptophan beeinträchtigen; d) niedrige Phenylalaninspiegel im Plasma und entsprechend im Gehirn (van Ginkel et al. 2019) oder e) eine unzureichende Eiweißzufuhr bei unzureichender diätetischer Adhärenz. Denkbar ist auch, dass die Beeinträchtigungen der Hirnfunktion Teil des natürlichen Krankheitsverlaufs bei unter Nitisinontherapie länger überlebenden HT1-Patienten sind.

Empfehlung 16

Die neuropsychologische Entwicklung von Kindern und Jugendlichen mit HT1 **sollte** vor dem Schuleintritt und danach in regelmäßigen Intervallen überprüft werden, um beeinträchtigten Kindern und Jugendlichen eine adäquate schulische Förderung zu ermöglichen.

Expertenkonsens: 17 Ja; 0 Nein; 2 Enthaltungen – Konsens

7.6 IMPFUNGEN

Alle von der STIKO empfohlenen Impfungen sollen zeitgerecht durchgeführt werden. Es ist kein erhöhtes Risiko im Rahmen dieser Impfungen bei HT1-Patienten bekannt.

Empfehlung 17

Alle von der STIKO empfohlenen Standardimpfungen **sollen** zeitgerecht durchgeführt werden.

Expertenkonsens: 19 Ja; 0 Nein; 0 Enthaltungen – starker Konsens

8. BETREUUNG ERWACHSENER

8.1 AMBULANTE LANGZEITTHERAPIE

Prinzipiell unterscheidet sich die Therapie und Betreuung erwachsener HT1-Patienten nicht von der bei Kindern und Jugendlichen. Allerdings scheint die Therapieadhärenz bei Jugendlichen und Erwachsenen im Vergleich zu Kindern nachzulassen (Malik et al. 2014, Gonzalez-Lamuno et al. 2021). Dies wurde beispielsweise bei Männern mit PKU, einer ebenfalls diätetisch zu behandelnden Stoffwechsel-Krankheit, gezeigt (Das et al. 2014). Andererseits steigt die Proteintoleranz mit zunehmendem Lebensalter (Yilmaz et al. 2020).

Ideal wäre für Jugendliche ein Transitionsprozess mit frühzeitiger Planung und strukturierter Übergabe der Patienten in die Erwachsenenmedizin. Sofern keine geeignete Einrichtung im Erwachsenenbereich gefunden werden kann, können (oder eher: müssen) erwachsene Patienten, sofern organisatorisch/regulatorisch möglich, in pädiatrischen Stoffwechselzentren weiter betreut werden.

8.2 SCHWANGERSCHAFT BEI FRAUEN MIT TYROSINÄMIE TYP 1

Patientinnen mit einer HT1 sind fertil.

Während es im Tiermodell Hinweise auf Teratogenität von Nitisinon gibt und in der Fachinformation von Schwangerschaften abgeraten wird, sind in der Literatur vier erfolgreiche Schwangerschaften bei Frauen mit HT1 unter Nitisinon mit gesunden Neugeborenen und ohne Komplikationen für die Mütter beschrieben (Vanclooster et al. 2012, Garcia Segarra et al. 2012, Kassel et al. 2015, Äärelä et al. 2020, Zöggeler et al. 2021). Während im Nabelschnurblut bzw. im Blut vom Neugeborenen Nitisinon nachweisbar war, lag SA unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze. In einem Fall (Garcia Segarra et al. 2012) war auch das Neugeborene von einer HT1 betroffen. Muttermilchernährung ist bei einigen angeborenen Stoffwechselerkrankungen, nicht nur bei der PKU, möglich (Pichler et al. 2017). Wenngleich es über den Übertritt von Nitisinon in die Muttermilch keine Daten gibt und daher vom Stillen unter Nitisinontherapie in der Fachinformation abgeraten wird, wurde in Einzelfällen das Stillen unter Nitisinontherapie der Mutter gestattet, wobei es zu einer klinisch nicht relevanten Erhöhung von Tyrosin bei den Säuglingen kam (persönliche Mitteilung D. Karall und S. Scholl).

Empfehlung 18a

Eine Schwangerschaft kann bei Patientinnen mit Tyrosinämie Typ 1 erwogen werden, obwohl hierzu nur wenig Erfahrung vorliegt. Die Nitisinontherapie **soll** während der Schwangerschaft fortgeführt werden. Eine stabile Stoffwechsellage unter Ernährungstherapie **sollte** möglichst schon präkonzeptionell erreicht werden.

Expertenkonsens: 17 Ja; 0 Nein; 2 Enthaltungen – Konsens

Empfehlung 18b

Muttermilchernährung unter Nitisinontherapie bei der Mutter mit Tyrosinämie Typ 1 („maternale Tyrosinämie“) wurde in Einzelfällen ohne gesundheitliche Nachteile für das Neugeborene durchgeführt. Eine allgemeine Empfehlung kann mangels wissenschaftlicher Daten nicht gegeben werden.

Expertenkonsens: 16 Ja; 0 Nein; 3 Enthaltungen – Konsens

8.3 PSYCHOSOZIALE BERATUNG

Ansichts der anspruchsvollen lebenslangen Therapie, die insbesondere zum Ende der zweiten und in der dritten Lebensdekade mit klassischen Entwicklungsaufgaben (Ablösung vom Elternhaus, eigener Hausstand, Abschluss der beruflichen Ausbildung, berufliche Weichenstellung, Partnerschaft und Familiengründung) zusammenfallen kann, sind regelmäßige Beratungen von Erwachsenen mit HT1 erforderlich. Sie betreffen die Integration der Therapie in den eigenständigen Alltag ebenso wie die Auseinandersetzung mit der Prognose durch HT1.

Erwachsene, die (progredient) neurokognitiv beeinträchtigt sind und dadurch ihren therapeutischen Anforderungen nicht gerecht werden können, sind auf externe Hilfen angewiesen, die oft nicht von ihren Familien erbracht werden können. Hier sollten individuell zugeschnittene soziale Hilfen initiiert werden. Sie betreffen die berufliche Integration, Rehabilitationsmaßnahmen und ggf. die Betreuung im Alltag.

Ebenso sind psychisch belastete oder erkrankte Erwachsene oft nicht in der Lage, eine anspruchsvolle medikamentöse oder Ernährungstherapie konsequent umzusetzen. Bei Hinweisen auf Adhärenzprobleme oder psychische Belastungen sollte ein psychologisches Screening (z. B. Angst, Depression, Fatigue, Distress) durchgeführt und ggf. therapeutische Hilfen angeboten werden.

Empfehlung 19a

Erwachsenen mit Tyrosinämie Typ 1 **sollen** bedarfsorientiert psychosoziale Beratungen zur Integration der Stoffwechselstörung in den beruflichen und privaten Alltag angeboten werden.

Expertenkonsens: 18 Ja; 0 Nein; 1 Enthaltung – Konsens

Empfehlung 19b

Ein psychosoziales Screening **soll** bei Hinweisen auf spezifische Belastungen und Adhärenzprobleme durchgeführt und bei Bedarf entsprechende therapeutische Hilfen angeboten werden.

Expertenkonsens: 19 Ja; 0 Nein; 0 Enthaltungen – starker Konsens

9. AUTOREN UND PATIENTENBETEILIGUNG

Prof. Dr. med. Anibh Martin Das (**Koordinator der Leitlinie**), Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Pädiatrische Stoffwechselmedizin, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg Str. 1, D-30625 Hannover, Tel.: 0511 532 3863/3273/3220 E-Mail: das.anibh@mh-hannover.de (DGKJ & APS & ASIM)

Prof. Dr. rer. nat. Karin Lange (**unabhängige Moderatorin**), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg Str. 1, D-30625 Hannover, Tel.: 0511 532 4437, E-Mail: lange.karin@mh-hannover.de (DGMP)

Prof. Dr. med. Diana Ballhausen, Pediatric Metabolic Unit, Pediatrics, Woman-Mother-Child Department, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV, Chemin de Mont-Paisible 18, CH-1011 Lausanne, Tel.: +41 21 314 34 82, E-Mail: diana.ballhausen@chuv.ch (DGKJ & APS und Vertreterin der Schweizerischen Interessengemeinschaft für Stoffwechselerkrankungen SGIEM)

PD Dr. med. Dorothea Haas, Sektion Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Klinik Kinderheilkunde I, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 669, D-69120 Heidelberg, Tel.: 06221 56 4002, E-Mail: dorothea.haas@med.uni-heidelberg.de (DGKJ & APS & DGNS)

Prof. Dr. med. Johannes Häberle, Universitäts-Kinderspital Zürich, Abteilung Stoffwechselkrankheiten und Forschungszentrum für das Kind, Universität Zürich, Steinwiesstr. 75, 8032 Zürich, Schweiz, Tel.: +41 44 266 7342, E-Mail: johannes.haerberle@kispi.uzh.ch (DGKJ & APS)

Tobias Hagedorn (Patientenvertreter), Deutsche Interessengemeinschaft Phenylketonurie (PKU) und verwandte angeborene Stoffwechselstörungen e.V, Wilhelm-Mellies Str.10, D-32120 Hiddenhausen, Tel.: 0911-979 1034, E-Mail tobias.hagedorn@dig-pku.de (DIG-PKU)

Cecilia Janson-Mutsaerts (Patientenvertreterin), Deutsche Interessengemeinschaft Phenylketonurie (PKU) und verwandte angeborene Stoffwechselstörungen e.V, Narzissenstr. 25, 90768 Fürth, Tel.: 0911-979 1034, E-Mail: mail@ceciliamutsaerts.de (DIG-PKU)

Leitlinie Hepatorenale Tyrosinämie (Tyrosinämie Typ 1)

Dr. med. Dr. rer. nat. Nils Janzen, Screening-Labor Hannover, Postfach 91 10 09, 30430 Hannover, Tel.: 05108-92163-0, E-Mail: n.janzen@metabscreen.de (DGKJ & APS & DGNS)

Prof. Dr. med. Peter Freisinger, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Stoffwechselzentrum, Kreiskliniken Reutlingen, Steinenbergstraße 31, D-72764 Reutlingen, Tel.: 07121 200-4050 E-Mail: freisinger_p@klin-rt.de (DGKJ & APS & DGNS)

Univ.-Prof. Dr. med. Daniela Karall, Klinik für Pädiatrie, Bereich Angeborene Stoffwechselstörungen, Medizinische Universität Innsbruck, Anichstrasse 35, A-6020 Innsbruck, Tel.: +43 (0)512/504-23501, E-Mail: daniela.karall@i-med.ac.at (ÖGKJ & APS)

Uta Meyer, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Pädiatrische Stoffwechselmedizin, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg Str. 1, D-30625 Hannover, Tel.: 0511 532 3863/9230, E-mail: meyer.uta@mh-hannover.de (VDD)

Prof. Dr. med. Eberhard Mönch, Hanauer Str. 67, D-14197 Berlin, E-Mail: eberhard.moench@t-online.de (DGKJ & APS & ASIM & VfASS)

Dr. med. Susanne Morlot, Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg Str. 1, D-30625 Hannover, Tel.: 0511 532 80832, E-Mail: morlot.susanne@mh-hannover.de (DGKJ & APS)

Stefanie Rosenbaum-Fabian (Dipl. Ökotrophologin (FH)), Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Freiburg, Mathildenstraße 1, D - 79106 Freiburg, Tel.: 0761 270 – 44300, E-Mail: stefanie.rosenbaum-fabian@uniklinik-freiburg.de (VDD)

Prof. Dr. med. Johannes Sander, Screening-Labor Hannover, Postfach 91 10 09, 30430 Hannover, Tel.: 05108-92163-0, E-Mail: j.sander@metabscreen.de (DGKJ & APS & DGNS)

PD Dr. med. Dipl. oec. troph. Sabine Scholl-Bürgi, Klinik für Pädiatrie, Bereich Angeborene Stoffwechselstörungen, Medizinische Universität Innsbruck, Anichstrasse 35, A-6020 Innsbruck, Tel.: +43 (0)512/504-23600, E-Mail: sabine.scholl-buergi@tirol-kliniken.at (ÖGKJ & APS)

Prof. Dr. med. Stephan vom Dahl, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, Tel.: 0211 81 19648, E-Mail: stephan.dahl@med.uni-duesseldorf.de (ASIM)

Dr. med. Natalie Weinhold, Klinik für Pädiatrie m.S. Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselmedizin, Sozialpädiatrisches Zentrum, Sektion Pädiatrische Stoffwechselmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Tel.: 030 450 566 585, E-Mail: natalie.weinhold@charite.de (DGKJ & APS & DGNS)

Prof. Dr. med. Jiri Zeman, Department of Paediatrics and Inherited Metabolic Disorders, General Faculty Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Ke Karlovu 2, CZ-Prague 2, 128 08, Tel.: +42 (0) 606 415 073, E-mail: jiri.zeman@lf1.cuni.cz (APS)

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Patienten(vertretern) erstellt. Frau C. Janson-Mutsaerts und Herr T. Hagedorn (Deutsche Interessengemeinschaft-PKU (DIG-PKU e. V.)) waren stimmberechtigt und während des gesamten Prozesses der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

10. INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE

10.1 METHODISCHE GRUNDLAGEN

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 2.0 vom 19.11.2020).

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 2. Auflage 2020. Verfügbar: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html> (Zugriff am 09.06.22)

10.2 SYSTEMATISCHE RECHERCHE, AUSWAHL UND KRITISCHE BEWERTUNG DER EVIDENZ

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche in der Datenbank Pubmed mit den Stichworten „Tyrosinemia“, „hepatorenal“, „Succinylacetonuria“, „newborn screening“.

10.2 STRUKTURIERTE KONSENSFINDUNG

Die strukturierte Konsensfindung erfolgte im Rahmen eines nominalen Gruppenprozesses oder/und strukturierter Konsenskonferenz unter unabhängiger Moderation. Der Ablauf war wie folgt:

- Zunächst fand ein persönliches Treffen aller beteiligten Autoren statt, indem Kapitel und Arbeitsaufträge abgestimmt wurden.
- Subgruppen der Autoren erstellten eine erste Version der verschiedenen Kapitel. Diese wurden durch den Leitlinienkoordinator zusammengefasst.
- Es folgten persönliche Treffen zur Abstimmung und ggf. Erweiterung der jeweiligen Kapitel.
- Anschließend erfolgte die Präsentation der zu konsentierenden Aussagen/Empfehlungen.
- Stille Notiz: Welche Empfehlung / Empfehlungsgrad stimmen Sie nicht zu? Ergänzung, Alternative
- Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren; Zusammenfassung von Kommentaren durch den Moderator (noch keine Diskussion)
- Vorabstimmung über Diskussion der einzelnen Kommentare – Erstellung einer Rangfolge
- Debattieren/Diskussion der Diskussionspunkte
- Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und ggf. Alternativen.

10.2 EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG UND FESTSTELLUNG DER KONSENSSTÄRKE

Die Konsensstärke wurde entsprechend des Regelwerks der AWMF wie folgt definiert: > 75% Konsens; > 95% starker Konsens; mehrheitliche Zustimmung > 50%; kein Konsens < 50%.

In Tabelle 1 ist die verwendete Empfehlungsgraduierung dargestellt.

Tabelle 1: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Beschreibung	Ausdrucksweise
Starke Empfehlung	Soll /Soll nicht
Empfehlung	Sollte /sollte nicht
Empfehlung offen	Kann erwogen/verzichtet werden

11. ZEITLICHE ABFOLGE DER LEITLINIENERSTELLUNG

Erste Vorarbeiten zur Leitlinienerstellung erfolgten im Jahr 2015. Während der APS-Tagung 2016 wurde die Erstellung geplant und das weitere Vorgehen abgestimmt. Alle Kapitel lagen im September 2021 in überarbeiteter Form vor. Die wissenschaftliche Literatur bis zum September 2021 wurde eingeschlossen. Die Abstimmung der Kapitel und Empfehlungen fand bedingt durch die COVID-19 Pandemie im Januar 2022 online statt.

12. REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT/INTERESSENSKONFLIKTE

Die Bewertung der Interessenkonflikte erfolgte nach den gültigen Regeln der AWMF vom 17.01.2018. Die Angaben zu den Interessen wurden mit dem AWMF-Formblatt von 2018 erhoben und vom Conflict of Interest-Gremium der Leitliniengruppe (Prof. Dr. A. Das; Prof. Dr. K. Lange; Herr T.S. Hagedorn) auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet. Als geringer Interessenkonflikt wurden Vortragshonorare ohne Bezug zu einem spezifischen Produkt gewertet, produktspezifische Förderungen von Drittmittelprojekten wurden als moderater Interessenskonflikt gewertet. Ein hoher Interessenskonflikt wäre bei Geschäftsanteilen an Unternehmen der pharmazeutischen Industrie oder bei einem Angestelltenverhältnis in einem solchen Unternehmen gegeben. Ein moderater Interessenkonflikt hatte eine Stimmenthaltung zur Konsequenz. Ein hoher Interessenkonflikt führte zum Ausschluss von der Beratung und Abstimmung zum betreffenden Thema. Um Verzerrungen durch Interessenskonflikte vorzubeugen, war die Leitliniengruppe pluralistisch zusammengesetzt. Weiterhin fand eine strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation statt, bei der zu Beginn der Konsensfindung der Umgang mit Interessenskonflikten offen diskutiert wurde.

Die Leitlinienentwicklung wurde nicht finanziell unterstützt. Die beteiligten Autoren und Autorinnen haben ehrenamtlich gearbeitet. Persönliche Treffen fanden während der Jahrestagungen der Fachgesellschaften statt.

13. VERABSCHIEDUNG DURCH DIE BETEILIGTEN FACHGESELLSCHAFTEN

Die Leitlinie wurde im Zeitraum von 01.08.2022 bis 20.10.2022 von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.

14. GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN

Die Leitlinie ist ab dem 09.06.2022 bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer beträgt 5 Jahre. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen; bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden.

Prof. Dr. med. Anibh Das
Pädiatrische Stoffwechselmedizin
Medizinische Hochschule Hannover
OE 6720
Carl Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Das.Anibh@mh-hannover.de

15. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AFP	alpha-Fetoprotein
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASIM	Arbeitsgemeinschaft für Stoffwechselerkrankungen in der Inneren Medizin
ASM	Aminosäurenmischung
AST	Aspartat-Aminotransferase
D-A-CH	Deutschland-Österreich-Schweiz
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
DGMP	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie
DGNS	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen Screening
DIG-PKU	Deutsche Interessengemeinschaft PKU
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
FAH	Fumarylazetoazetathydratase
FFP	fresh frozen plasma
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
GMP	Glycomakropeptid
G-NCP	German-Nutrition Care Process
GSTZ1	Glutathion S-Transferase Zeta 1-1
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HT1	Hepatorenale Tyrosinämie Typ 1
INR	International Normalized Ratio
MS/MS	Tandem-Massenspektrometrie
NGS	Next Generation Sequencing
NTBC	Nitisinon
ÖGKJ	Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
RNA	Ribonukleinsäure
PIN	point mutation instability mutator
PTT	partielle Thromboplastinzeit
SA	Sukzinylazeton
SRFA	stereotaktische Radio-Frequenzablation

STIKO	Ständige Impfkommision
TPZ	Thromboplastinzeit
VDD	Verband der Diätassistenten – Deutscher Bundesverband e. V.
VfASS	Verein für angeborene Stoffwechselstörungen
WES	Whole Exome Sequencing
ZNS	Zentrales Nervensystem

16. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Tabelle 2: Durchschnittliche Nährwertangaben von Muttermilch und einer Säuglings-PRE-Nahrung

Tabelle 3: Eiweißzufuhr über eine tyrosin- und phenylalaninfreie Aminosäuremischung pro kg Körpergewicht (D-A-CH 2018)

Tabelle 4: Klassifizierung der Nahrungsmittel bei Tyrosinämie

Tabelle 5: Laborparameter

17. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Abbau von Tyrosin zu Fumarat und Acetoazetat. FAH ist bei HT1 defekt, NTBC (Nitisinon) dient der Substratreduktionstherapie.

Abb. 2: Schematische Darstellung des diagnostischen Ablaufs bei auffälligem Befund im Neugeborenencreening (links) und selektivem Screening bei klinischem Verdacht oder Indexfall in der Familie (rechts).

16. LITERATUR

- Äärelä L, Nevalainen PI, Kurppa K, Hiltunen P. First Scandinavian case of successful pregnancy during nitisinone treatment for type 1 tyrosinemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(5):661-664. doi:10.1515/jpem-2019-0540
- Adam BW, Hall EM, Meredith NK, et al. Performance of succinylacetone assays and their associated proficiency testing outcomes. *Clin Biochem.* 2012;45(18):1658-1663. doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.08.007
- Allard P, Grenier A, Korson MS, Zytkevich TH. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia by tandem mass spectrometry: analysis of succinylacetone extracted from dried blood spots. *Clin Biochem.* 2004;37(11):1010-1015. doi:10.1016/j.clinbiochem.2004.07.006
- Alvarez F, Mitchell GA. Tyrosinemia and Liver Transplantation: Experience at CHU Sainte-Justine. *Adv Exp Med Biol.* 2017;959:67-73. doi:10.1007/978-3-319-55780-9_5
- André N, Roquelaure B, Jubin V, Ovaert C. Successful treatment of severe cardiomyopathy with NTBC in a child with tyrosinaemia type I. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(1):103-106. doi:10.1007/s10545-005-5085-4
- Angileri F, Bergeron A, Morrow G, et al. Geographical and Ethnic Distribution of Mutations of the Fumarylacetoacetate Hydrolase Gene in Hereditary Tyrosinemia Type 1. *JIMD Rep.* 2015;19:43-58. doi:10.1007/8904_2014_363
- Arnon R, Annunziato R, Miloh T, et al. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia type I: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant.* 2011;15(4):400-405. doi:10.1111/j.1399-3046.2011.01497.x
- Arora N, Stumper O, Wright J, Kelly DA, McKiernan PJ. Cardiomyopathy in tyrosinaemia type I is common but usually benign. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(1):54-57. doi:10.1007/s10545-006-0203-5
- Arranz JA, Piñol F, Kozak L, et al. Splicing mutations, mainly IVS6-1(G>T), account for 70% of fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) gene alterations, including 7 novel mutations, in a survey of 29 tyrosinemia type I patients. *Hum Mutat.* 2002;20(3):180-188. doi:10.1002/humu.10084
- Ayuso C, Rimola J, García-Criado A. Imaging of HCC. *Abdom Imaging.* 2012;37(2):215-230. doi:10.1007/s00261-011-9794-x
- Bärhold F, Meyer U, Neugebauer AK, et al. Hepatorenal Tyrosinaemia: Impact of a Simplified Diet on Metabolic Control and Clinical Outcome. *Nutrients.* 2020;13(1):134. Published 2020 Dec 31. doi:10.3390/nu13010134
- Barchanska H, Rola R, Szczepankiewicz W, Mrachacz M. LC-MS/MS study of the degradation processes of nitisinone and its by-products. *J Pharm Biomed Anal.* 2019;171:15-21. doi:10.1016/j.jpba.2019.03.046
- Bartlett DC, Lloyd C, McKiernan PJ, Newsome PN. Early nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1 and improves post-transplant renal function. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(5):745-752. doi:10.1007/s10545-014-9683-x
- Baumann U, Preece MA, Green A, Kelly DA, McKiernan PJ. Hyperinsulinism in tyrosinaemia type I. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(2):131-135. doi:10.1007/s10545-005-5517-1
- Bendadi F, de Koning TJ, Visser G, et al. Impaired cognitive functioning in patients with tyrosinemia type I receiving nitisinone. *J Pediatr.* 2014;164(2):398-401. doi:10.1016/j.jpeds.2013.10.001

- Bergman AJ, van den Berg IE, Brink W, Poll-The BT, Ploos van Amstel JK, Berger R. Spectrum of mutations in the fumarylacetoacetate hydrolase gene of tyrosinemia type 1 patients in northwestern Europe and Mediterranean countries. *Hum Mutat.* 1998;12(1):19-26. doi:10.1002/(SICI)1098-1004(1998)12:1<19::AID-HUMU3>3.0.CO;2-3
- Blackburn PR, Hickey RD, Nace RA, et al. Silent Tyrosinemia Type I Without Elevated Tyrosine or Succinylacetone Associated with Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Hum Mutat.* 2016;37(10):1097-1105. doi:10.1002/humu.23047
- Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol.* 2003;39(6):1076-1084. doi:10.1016/s0168-8278(03)00349-0
- Bolondi L. Screening tests for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2003;37(6):1493. doi:10.1053/jhep.2003.50215
- Bundesministerium für Gesundheit. Beschluss über eine Änderung der Richtlinie des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinie) zur Einführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings vom 24.11.2016: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1333/RL_Kinder_2017-11-24_iK-2017-01-28.pdf
- Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology.* 2003;38(4):1034-1042. doi:10.1053/jhep.2003.50409
- Cassiman D, Zeevaert R, Holme E, Kvittingen EA, Jaeken J. A novel mutation causing mild, atypical fumarylacetoacetase deficiency (Tyrosinemia type I): a case report. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:28. Published 2009 Dec 15. doi:10.1186/1750-1172-4-28
- Chakrapani A, Gissen P, McKiernan P. Disorders of Tyrosine Metabolism. In: Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH (eds.) *Inborn Metabolic Diseases*, Chapter 18, 5th edition. Heidelberg: Springer 2012:275–276
- Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med.* 2017;19(12):. doi:10.1038/gim.2017.101
- Couce ML, Dalmau J, del Toro M, Pintos-Morell G, Aldámiz-Echevarría L; Spanish Working Group on Tyrosinemia type 1. Tyrosinemia type 1 in Spain: mutational analysis, treatment and long-term outcome. *Pediatr Int.* 2011;53(6):985-989. doi:10.1111/j.1442-200X.2011.03427.x
- DACH Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (Hrsg.): [Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr](#). Bonn, 2. Auflage, 5. aktualisierte Ausgabe (2019)
- Daly A, Gokmen-Ozel H, MacDonald A, et al. Diurnal variation of phenylalanine concentrations in tyrosinaemia type 1: should we be concerned?. *J Hum Nutr Diet.* 2012;25(2):111-116. doi:10.1111/j.1365-277X.2011.01215.x
- Das AM, Goedecke K, Meyer U, et al. Dietary habits and metabolic control in adolescents and young adults with phenylketonuria: self-imposed protein restriction may be harmful. *JIMD Rep.* 2014;13:149-158. doi:10.1007/8904_2013_273
- Das AM, Mayorandan S, Janzen N. Diagnosing Hepatorenal Tyrosinaemia in Europe: Newborn Mass Screening Versus Selective Screening. *Adv Exp Med Biol.* 2017;959:125-132. doi:10.1007/978-3-319-55780-9_11
- De Braekeleer M, Lamarre V, Scriver CR, Larochelle J, Bouchard G. Fertility in couples heterozygous for the tyrosinemia gene in Saguenay Lac-St-Jean. *Genet Couns.* 1990;1(3-4):259-264.

- De Braekeleer M, Larochelle J. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean. *Am J Hum Genet.* 1990;47(2):302-307.
- De Jesús VR, Adam BW, Mandel D, Cuthbert CD, Matern D. Succinylacetone as primary marker to detect tyrosinemia type I in newborns and its measurement by newborn screening programs. *Mol Genet Metab.* 2014;113(1-2):67-75. doi:10.1016/j.ymgme.2014.07.010
- de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:8. Published 2013 Jan 11. doi:10.1186/1750-1172-8-8
- De Laet C, Munoz VT, Jaeken J, et al. Neuropsychological outcome of NTBC-treated patients with tyrosinaemia type 1. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(10):962-964. doi:10.1111/j.1469-8749.2011.04048.x
- Demers SI, Russo P, Lettre F, Tanguay RM. Frequent mutation reversion inversely correlates with clinical severity in a genetic liver disease, hereditary tyrosinemia. *Hum Pathol.* 2003;34(12):1313-1320. doi:10.1016/s0046-8177(03)00406-4
- Dreumont N, Poudrier JA, Bergeron A, Levy HL, Baklouti F, Tanguay RM. A missense mutation (Q279R) in the fumarylacetoacetate hydrolase gene, responsible for hereditary tyrosinemia, acts as a splicing mutation. *BMC Genet.* 2001;2:9. doi:10.1186/1471-2156-2-9
- El-Karakasy H, Fahmy M, El-Raziky M, et al. Hereditary tyrosinemia type 1 from a single center in Egypt: clinical study of 22 cases. *World J Pediatr.* 2011;7(3):224-231. doi:10.1007/s12519-011-0287-3
- Ernst G, Lange K, Szczepanski R, Staab D, Ehrich J, Zinken K. How to Train Families to Cope with Lifelong Health Problems?. *J Pediatr.* 2016;170:349-50.e502. doi:10.1016/j.jpeds.2015.11.057
- Ernst G, Menrath I, Lange K, et al. Development and evaluation of a generic education program for chronic diseases in childhood. *Patient Educ Couns.* 2017;100(6):1153-1160. doi:10.1016/j.pec.2017.01.001
- Ernst G, Szczepanski R (Hrsg) Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien "ModuS". 3. Auflage Pabst Publisher 2020.
- Fernández-Lainez C, Ibarra-González I, Belmont-Martínez L, Monroy-Santoyo S, Guillén-López S, Vela-Amieva M. Tyrosinemia type I: clinical and biochemical analysis of patients in Mexico. *Ann Hepatol.* 2014;13(2):265-272.
- Forget S, Patriquin HB, Dubois J, et al. The kidney in children with tyrosinemia: sonographic, CT and biochemical findings. *Pediatr Radiol.* 1999;29(2):104-108. doi:10.1007/s002470050551
- Frankel LA, Pereira S, McGuire AL. Potential Psychosocial Risks of Sequencing Newborns. *Pediatrics.* 2016;137 Suppl 1:S24-S29. doi:10.1542/peds.2015-3731F
- García MI, de la Parra A, Arias C, Arredondo M, Cabello JF. Long-term cognitive functioning in individuals with tyrosinemia type 1 treated with nitisnone and protein-restricted diet. *Mol Genet Metab Rep.* 2017;11:12-16. Published 2017 Mar 26. doi:10.1016/j.ymgmr.2017.01.016
- Garcia Segarra N, Roche S, Imbard A, et al. Maternal and fetal tyrosinemia type I. *J Inher Metab Dis.* 2010;33 Suppl 3:S507-S510. doi:10.1007/s10545-012-9569-8

Gokay S, Ustkoyuncu PS, Kardas F, Kendirci M. The outcome of seven patients with hereditary tyrosinemia type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(10):1151-1157. doi:10.1515/jpem-2015-0471

González-Lamuño D, Sánchez-Pintos P, Andrade F, Couce ML, Aldámiz-Echevarría L. Treatment adherence in tyrosinemia type 1 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):256. Published 2021 Jun 3. doi:10.1186/s13023-021-01879-1

Gramer G, Haegel G, Glahn EM, Hoffmann GF, Lindner M, Burgard P. Living with an inborn error of metabolism detected by newborn screening-parents' perspectives on child development and impact on family life. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(2):189-195. doi:10.1007/s10545-013-9639-6

Guffon N, Bröijersén A, Palmgren I, Rudebeck M, Olsson B. Open-Label Single-Sequence Crossover Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Once-Daily Dosing of Nitisinone in Patients with Hereditary Tyrosinemia Type 1. *JIMD Rep*. 2018;38:81-88. doi:10.1007/8904_2017_29

Halac U, Dubois J, Mitchell GA. The Liver in Tyrosinemia Type I: Clinical Management and Course in Quebec. *Adv Exp Med Biol*. 2017;959:75-83. doi:10.1007/978-3-319-55780-9_6

Hall MG, Wilks MF, Provan WM, Eksborg S, Lumholtz B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of NTBC (2-(2-nitro-4-fluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) and mesotrione, inhibitors of 4-hydroxyphenyl pyruvate dioxygenase (HPPD) following a single dose to healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(2):169-177. doi:10.1046/j.0306-5251.2001.01421.x

Honar N, Shakibazad N, Serati Shirazi Z, Dehghani SM, Inaloo S. Neurological Crises after Discontinuation of Nitisinone (NTBC) Treatment in Tyrosinemia. *Iran J Child Neurol*. 2017;11(4):66-70.

Huledal G, Olsson B, Önnestam K, et al. Non randomized study on the potential of nitisinone to inhibit cytochrome P450 2C9, 2D6, 2E1 and the organic anion transporters OAT1 and OAT3 in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(3):313-320. doi:10.1007/s00228-018-2581-7

Illsinger S, Lücke T, Meyer U, Vaske B, Das AM. Branched chain amino acids as a parameter for catabolism in treated phenylketonuria. *Amino Acids*. 2005;28(1):45-50. doi:10.1007/s00726-004-0150-0

Karall D, Scholl-Bürgi S, Widmann G, et al. Stereotactic radiofrequency ablation for liver tumors in inherited metabolic disorders. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(4):1027-1033. doi:10.1007/s00270-013-0756-2

Kassel R, Sprietsma L, Rudnick DA. Pregnancy in an NTBC-treated patient with hereditary tyrosinemia type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(1):e5-e7. doi:10.1097/MPG.0b013e3182a27463

Khanna R, Verma SK. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2018;24(35):3980-3999. doi:10.3748/wjg.v24.i35.3980

Kienstra NS, van Reemst HE, van Ginkel WG, et al. Daily variation of NTBC and its relation to succinylacetone in tyrosinemia type 1 patients comparing a single dose to two doses a day. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(2):181-186. doi:10.1007/s10545-017-0112-9

- Kißgen R, Carlitscheck J, Rapp C, Franke S. Die psychosoziale Versorgung in der Neonatologie in Deutschland: Eine quantitativ-empirische Bestandsaufnahme aus ärztlicher Perspektive [Psychosocial care in institutional neonatology in Germany: a quantitative-empirical inventory from the medical professionals' perspective]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2012;216(6):259-268. doi:10.1055/s-0032-1323795
- Koelink CJ, van Hasselt P, van der Ploeg A, et al. Tyrosinemia type I treated by NTBC: how does AFP predict liver cancer?. *Mol Genet Metab.* 2006;89(4):310-315. doi:10.1016/j.ymgme.2006.07.009
- Kvittingen EA, Rootwelt H, Berger R, Brandtzaeg P. Self-induced correction of the genetic defect in tyrosinemia type I. *J Clin Invest.* 1994;94(4):1657-1661. doi:10.1172/JCI117509
- Laeremans H, Turner C, Andersson T, et al. Inter-laboratory analytical improvement of succinylacetone and nitisinone quantification from dried blood spot samples. *JIMD Rep.* 2020;53(1):90-102. Published 2020 Apr 4. doi:10.1002/jmd2.12112
- la Marca G, Malvagia S, Pasquini E, et al. Newborn Screening for Tyrosinemia Type I: Further Evidence that Succinylacetone Determination on Blood Spot Is Essential. *JIMD Rep.* 2011;1:107-109. doi:10.1007/8904_2011_24
- la Marca G, Malvagia S, Materazzi S, et al. LC-MS/MS method for simultaneous determination on a dried blood spot of multiple analytes relevant for treatment monitoring in patients with tyrosinemia type I [published correction appears in Anal Chem. 2014 Oct 21;86(20):10501]. *Anal Chem.* 2012;84(2):1184-1188. doi:10.1021/ac202695h
- Lange K, Kordonouri O. Setting the right course at type 1 diabetes diagnosis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019;3(3):138-139. doi:10.1016/S2352-4642(19)30031-8
- Larochelle J, Alvarez F, Bussi res JF, et al. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Québec. *Mol Genet Metab.* 2012;107(1-2):49-54. doi:10.1016/j.ymgme.2012.05.022
- Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet.* 1992;340(8823):813-817. doi:10.1016/0140-6736(92)92685-9
- Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland--experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):281-293. doi:10.1016/j.ymgme.2012.06.006
- Maiorana A, Dionisi-Vici C. NTBC and Correction of Renal Dysfunction. *Adv Exp Med Biol.* 2017;959:93-100. doi:10.1007/978-3-319-55780-9_8
- Maiorana A, Malamisura M, Emma F, Boenzi S, Di Ciommo VM, Dionisi-Vici C. Early effect of NTBC on renal tubular dysfunction in hereditary tyrosinemia type 1. *Mol Genet Metab.* 2014;113(3):188-193. doi:10.1016/j.ymgme.2014.07.021
- Malik S, NiMhurchadha S, Jackson C, et al. Treatment Adherence in Type 1 Hereditary Tyrosinaemia (HT1): A Mixed-Method Investigation into the Beliefs, Attitudes and Behaviour of Adolescent Patients, Their Families and Their Health-Care Team. *JIMD Rep.* 2015;18:13-22. doi:10.1007/8904_2014_337

- Masurel-Paulet A, Poggi-Bach J, Rolland MO, et al. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(1):81-87. doi:10.1007/s10545-008-0793-1
- Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G, et al. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:107. Published 2014 Aug 1. doi:10.1186/s13023-014-0107-7
- McKiernan PJ, Preece MA, Chakrapani A. Outcome of children with hereditary tyrosinaemia following newborn screening. *Arch Dis Child*. 2015;100(8):738-741. doi:10.1136/archdischild-2014-306886
- Metz TF, Mechtler TP, Merk M, et al. Evaluation of a novel, commercially available mass spectrometry kit for newborn screening including succinylacetone without hydrazine. *Clin Chim Acta*. 2012;413(15-16):1259-1264. doi:10.1016/j.cca.2012.04.007
- Meyer U, Das A, Ernst G, Lange K. Mit PKU gut leben. Schulungsprogramm und Curriculum für Eltern und betroffene Jugendliche. 2. überarbeitete Auflage, Pabst, Lengerich, 2017;1-89
- Mohamed S, Kambal MA, Al Jurayyan NA, et al. Tyrosinemia type 1: a rare and forgotten cause of reversible hypertrophic cardiomyopathy in infancy. *BMC Res Notes*. 2013;6:362. Published 2013 Sep 9. doi:10.1186/1756-0500-6-362
- Morrissey MA, Sunny S, Fahim A, Lubowski C, Caggana M. Newborn screening for Tyr-I: two years' experience of the New York State program. *Mol Genet Metab*. 2011;103(2):191-192. doi:10.1016/j.ymgme.2011.02.017
- Morrow G, Dreumont N, Bourrelle-Langlois M, Roy V, Tanguay RM. Presence of three mutations in the fumarylacetoacetate hydrolase gene in a patient with atypical symptoms of hereditary tyrosinemia type I. *Mol Genet Metab*. 2019;127(1):58-63. doi:10.1016/j.ymgme.2019.01.019
- Morrow G, Angileri F, Tanguay RM. Molecular Aspects of the FAH Mutations Involved in HT1 Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;959:25-48. doi:10.1007/978-3-319-55780-9_3
- Morrow G, Tanguay RM. Biochemical and Clinical Aspects of Hereditary Tyrosinemia Type 1. *Adv Exp Med Biol*. 2017;959:9-21. doi:10.1007/978-3-319-55780-9_2
- Nap-van der Vlist MM, Dalmeijer GW, Grootenhuys MA, et al. Fatigue in childhood chronic disease. *Arch Dis Child*. 2019;104(11):1090-1095. doi:10.1136/archdischild-2019-316782
- Ney DM, Stroup BM, Clayton MK, et al. Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: a randomized, controlled, crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(2):334-345. doi:10.3945/ajcn.116.135293
- Nobili V, Jenkner A, Francalanci P, et al. Tyrosinemia type 1: metastatic hepatoblastoma with a favorable outcome. *Pediatrics*. 2010;126(1):e235-e238. doi:10.1542/peds.2009-1639
- Önenli Mungan N, Yıldızdaş D, Kör D, et al. Tyrosinemia type 1 and irreversible neurologic crisis after one month discontinuation of nitisone. *Metab Brain Dis*. 2016;31(5):1181-1183. doi:10.1007/s11011-016-9833-y
- Paradis K, Weber A, Seidman EG, et al. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia: the Quebec experience. *Am J Hum Genet*. 1990;47(2):338-342.

Phelan H, Lange K, Cengiz E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes education in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:75-83. doi:10.1111/pedi.12762

Pichler K, Michel M, Zlamy M, et al. Breast milk feeding in infants with inherited metabolic disorders other than phenylketonuria - a 10-year single-center experience. *J Perinat Med*. 2017;45(3):375-382. doi:10.1515/jpm-2016-0205

Pierik LJ, van Spronsen FJ, Bijleveld CM, van Dael CM. Renal function in tyrosinaemia type I after liver transplantation: a long-term follow-up [published correction appears in *J Inherit Metab Dis*. 2006 Aug;29(4):597]. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(6):871-876. doi:10.1007/s10545-005-0059-0

Pohorecka M, Biernacka M, Jakubowska-Winecka A, et al. Behavioral and intellectual functioning in patients with tyrosinemia type I. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2012;18(3):96-100.

Québec NTBC Study Group, Alvarez F, Atkinson S, et al. The Québec NTBC Study. *Adv Exp Med Biol*. 2017;959:187-195. doi:10.1007/978-3-319-55780-9_17

Rafati M, Mohamhashem F, Hoseini A, Ramandi SD, Ghaffari SR. Prenatal Diagnosis of Tyrosinemia Type 1 Using Next Generation Sequencing. *Fetal Pediatr Pathol*. 2016;35(4):282-285. doi:10.3109/15513815.2016.1167149

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Juni 2015 zuletzt geändert am 14. November 2019 veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 18.12.2019 B4 in Kraft getreten am 19. Dezember 2019 [Internet]. 2019 . Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1998/Kinder-RL_2019-11-14_iK-2019-12-19.pdf

Rootwelt H, Brodtkorb E, Kvittingen EA. Identification of a frequent pseudodeficiency mutation in the fumarylacetoacetase gene, with implications for diagnosis of tyrosinemia type I. *Am J Hum Genet*. 1994;55(6):1122-1127.

Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: a review. *Pediatr Dev Pathol*. 2001;4(3):212-221. doi:10.1007/s100240010146

Russo P, O'Regan S. Visceral pathology of hereditary tyrosinemia type I. *Am J Hum Genet*. 1990;47(2):317-324.

S2k-Leitlinie Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien und Mukoviszidose [Internet]. 2019. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-012l_S2k_Neugeborenencreening_2019-04.pdf.

Sander J, Janzen N, Peter M, et al. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia: Tandem mass spectrometric quantification of succinylacetone. *Clin Chem*. 2006;52(3):482-487. doi:10.1373/clinchem.2005.059790

Sander J, Janzen N, Terhardt M, et al. Monitoring tyrosinaemia type I: Blood spot test for nitisinone (NTBC). *Clin Chim Acta*. 2011;412(1-2):134-138. doi:10.1016/j.cca.2010.09.027

Santra S, Baumann U. Experience of nitisinone for the pharmacological treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(7):1229-1236. doi:10.1517/14656566.9.7.1229

- Santra S, Preece MA, Hulton SA, McKiernan PJ. Renal tubular function in children with tyrosinaemia type I treated with nitisinone. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(3):399-402. doi:10.1007/s10545-008-0817-x
- Schady DA, Roy A, Finegold MJ. Liver tumors in children with metabolic disorders. *Transl Pediatr*. 2015;4(4):290-303. doi:10.3978/j.issn.2224-4336.2015.10.08
- Schlump JU, Perot C, Ketteler K, et al. Severe neurological crisis in a patient with hereditary tyrosinaemia type I after interruption of NTBC treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31 Suppl 2:S223-S225. doi:10.1007/s10545-008-0807-z
- Schlune A, Thimm E, Herebian D, Spiekerkoetter U. Single dose NTBC-treatment of hereditary tyrosinemia type I. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(5):831-836. doi:10.1007/s10545-012-9450-9
- Schultz MJ, Netzel BC, Singh RH, et al. Laboratory monitoring of patients with hereditary tyrosinemia type I. *Mol Genet Metab*. 2020;130(4):247-254. doi:10.1016/j.ymgme.2020.06.001
- Sethuram S, Sperling MA, Gujral J, Romero CJ. Neonatal hyperinsulinism in transient and classical forms of tyrosinemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):190. Published 2021 Apr 28. doi:10.1186/s13023-020-01642-y
- Skinner TC, Lange KS, Hoey H, et al. Targets and teamwork: Understanding differences in pediatric diabetes centers treatment outcomes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(3):559-565. doi:10.1111/pedi.12606
- Sniderman King L, Trahms C, Scott CR. Tyrosinemia Type I. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; July 24, 2006.
- Spiekerkoetter U, Couce ML, Das AM, et al. Long-term safety and outcomes in hereditary tyrosinaemia type 1 with nitisinone treatment: a 15-year non-interventional, multicentre study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(7):427-435. doi:10.1016/S2213-8587(21)00092-9
- Sundberg J, Wibrand F, Lund AM, Christensen M. Simultaneous quantification of succinylacetone and nitisinone for therapeutic drug monitoring in the treatment of Tyrosinemia type 1. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2018;1072:259-266. doi:10.1016/j.jchromb.2017.11.031
- Tanguay RM, Valet JP, Lescault A, et al. Different molecular basis for fumarylacetoacetate hydrolase deficiency in the two clinical forms of hereditary tyrosinemia (type I). *Am J Hum Genet*. 1990;47(2):308-316.
- Thimm E, Richter-Werkle R, Kamp G, et al. Neurocognitive outcome in patients with hypertyrosinemia type I after long-term treatment with NTBC. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(2):263-268. doi:10.1007/s10545-011-9394-5
- Turgeon C, Magera MJ, Allard P, et al. Combined newborn screening for succinylacetone, amino acids, and acylcarnitines in dried blood spots. *Clin Chem*. 2008;54(4):657-664. doi:10.1373/clinchem.2007.101949
- Uçar HK, Tümgör G, Kör D, Kardaş F, Mungan NÖ. A Case Report of a Very Rare Association of Tyrosinemia type I and Pancreatitis Mimicking Neurologic Crisis of Tyrosinemia Type I. *Balkan Med J*. 2016;33(3):370-372. doi:10.5152/balkanmedj.2016.141074

- Vanclooster A, Devlieger R, Meersseman W, et al. Pregnancy during nitisinone treatment for tyrosinaemia type I: first human experience. *JIMD Rep.* 2012;5:27-33. doi:10.1007/8904_2011_88
- van Dam E, Daly A, Venema-Liefwaard G, et al. What Is the Best Blood Sampling Time for Metabolic Control of Phenylalanine and Tyrosine Concentrations in Tyrosinemia Type 1 Patients?. *JIMD Rep.* 2017;36:49-57. doi:10.1007/8904_2016_37
- van Dyk E, Pretorius PJ. Point mutation instability (PIN) mutator phenotype as model for true back mutations seen in hereditary tyrosinemia type 1 - a hypothesis. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(3):407-411. doi:10.1007/s10545-011-9401-x
- van Ginkel WG, Gouw AS, van der Jagt EJ, de Jong KP, Verkade HJ, van Spronsen FJ. Hepatocellular carcinoma in tyrosinemia type 1 without clear increase of AFP. *Pediatrics.* 2015;135(3):e749-e752. doi:10.1542/peds.2014-1913
- van Ginkel WG, Jahja R, Huijbregts SCJ, van Spronsen FJ. Neurological and Neuropsychological Problems in Tyrosinemia Type I Patients. *Adv Exp Med Biol.* 2017;959:111-122. doi:10.1007/978-3-319-55780-9_10
- van Ginkel WG, Pennings JP, van Spronsen FJ. Liver Cancer in Tyrosinemia Type 1. *Adv Exp Med Biol.* 2017;959:101-109. doi:10.1007/978-3-319-55780-9_9
- van Ginkel WG, van Vliet D, Burgerhof JGM, et al. Presumptive brain influx of large neutral amino acids and the effect of phenylalanine supplementation in patients with Tyrosinemia type 1. *PLoS One.* 2017;12(9):e0185342. Published 2017 Sep 26. doi:10.1371/journal.pone.0185342
- van Ginkel WG, Jahja R, Huijbregts SC, et al. Neurocognitive outcome in tyrosinemia type 1 patients compared to healthy controls. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):87. Published 2016 Jun 29. doi:10.1186/s13023-016-0472-5
- van Ginkel WG, Rodenburg IL, Harding CO, Hollak CEM, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. Long-Term Outcomes and Practical Considerations in the Pharmacological Management of Tyrosinemia Type 1. *Paediatr Drugs.* 2019;21(6):413-426. doi:10.1007/s40272-019-00364-4
- van Ginkel WG, van Reemst HE, Kienstra NS, et al. The Effect of Various Doses of Phenylalanine Supplementation on Blood Phenylalanine and Tyrosine Concentrations in Tyrosinemia Type 1 Patients. *Nutrients.* 2019;11(11):2816. Published 2019 Nov 18. doi:10.3390/nu11112816
- van Spronsen FJ, Bijleveld CM, van Maldegem BT, Wijburg FA. Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia type I despite 2-(2-nitro-4-(3-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(1):90-93. doi:10.1097/00005176-200501000-00017
- van Spronsen FJ, van Rijn M, Meyer U, Das AM. Dietary Considerations in Tyrosinemia Type I. *Adv Exp Med Biol.* 2017;959:197-204. doi:10.1007/978-3-319-55780-9_18
- van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, et al. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology.* 1994;20(5):1187-1191.

van Vliet K, van Ginkel WG, Jahja R, et al. Emotional and behavioral problems, quality of life and metabolic control in NTBC-treated Tyrosinemia type 1 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):285. Published 2019 Dec 4. doi:10.1186/s13023-019-1259-2

Verband der Diätassistenten – Deutscher Bundesverband e. V. (VDD) (Hrsg.): Manual für den German- Nutrition Care Process (G- NCP). 1. Auflage. Pabst Science Publishers, Lengerich 2015, ISBN 978-3-95853-119-2.

Walterfang M, Bonnot O, Mocellin R, Velakoulis D. The neuropsychiatry of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(4):687-702. doi:10.1007/s10545-013-9618-y

Weber SL, Segal S, Packman W. Inborn errors of metabolism: psychosocial challenges and proposed family systems model of intervention. *Mol Genet Metab*. 2012;105(4):537-541. doi:10.1016/j.ymgme.2012.01.014

Weigel JF, Janzen N, Pfäffle RW, Thiery J, Kiess W, Ceglarek U. Tandem mass spectrometric determination of succinylacetone in dried blood spots enables presymptomatic detection in a case of hepatorenal tyrosinaemia. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(4):610. doi:10.1007/s10545-007-0608-9

Wisse RP, Wittebol-Post D, Visser G, van der Lelij A. Corneal depositions in tyrosinaemia type I during treatment with Nitisinone. *BMJ Case Rep*. 2012;2012:bcr2012006301. Published 2012 Nov 30. doi:10.1136/bcr-2012-006301

Yang H, Al-Hertani W, Cyr D, et al. Hypersuccinylacetonaemia and normal liver function in maleylacetoacetate isomerase deficiency. *J Med Genet*. 2017;54(4):241-247. doi:10.1136/jmedgenet-2016-104289

Yang H, Rossignol F, Cyr D, et al. Mildly elevated succinylacetone and normal liver function in compound heterozygotes with pathogenic and pseudodeficient *FAH* alleles. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;14:55-58. Published 2017 Dec 27. doi:10.1016/j.ymgmr.2017.12.002

Yilmaz O, Daly A, Pinto A, et al. Natural Protein Tolerance and Metabolic Control in Patients with Hereditary Tyrosinaemia Type 1. *Nutrients*. 2020;12(4):1148. Published 2020 Apr 19. doi:10.3390/nu12041148

Zeltner NA, Huemer M, Baumgartner MR, Landolt MA. Quality of life, psychological adjustment, and adaptive functioning of patients with intoxication-type inborn errors of metabolism - a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:159. Published 2014 Oct 25. doi:10.1186/s13023-014-0159-8

Zeybek AC, Kiykim E, Soyucen E, et al. Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey: twenty year single-center experience. *Pediatr Int*. 2015;57(2):281-289. doi:10.1111/ped.12503

Zöggeler T, Ramoser G, Höller A, et al. Nitisinone treatment during two pregnancies and breastfeeding in a woman with tyrosinemia type 1 - a case report. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;35(2):259-265. Published 2021 Sep 10. doi:10.1515/jpem-2021-0465

Zusammenfassende Dokumentation; Kinder-Richtlinie: Screening von Neugeborenen zur Früherkennung der Tyrosinämie Typ 1 mittels Tandem-Massenspektrometrie [Internet]. 2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4731/2017-10-19_Kinder-RL_Tyrosinaemie-Screening_ZD.pdf.

Abbildungen

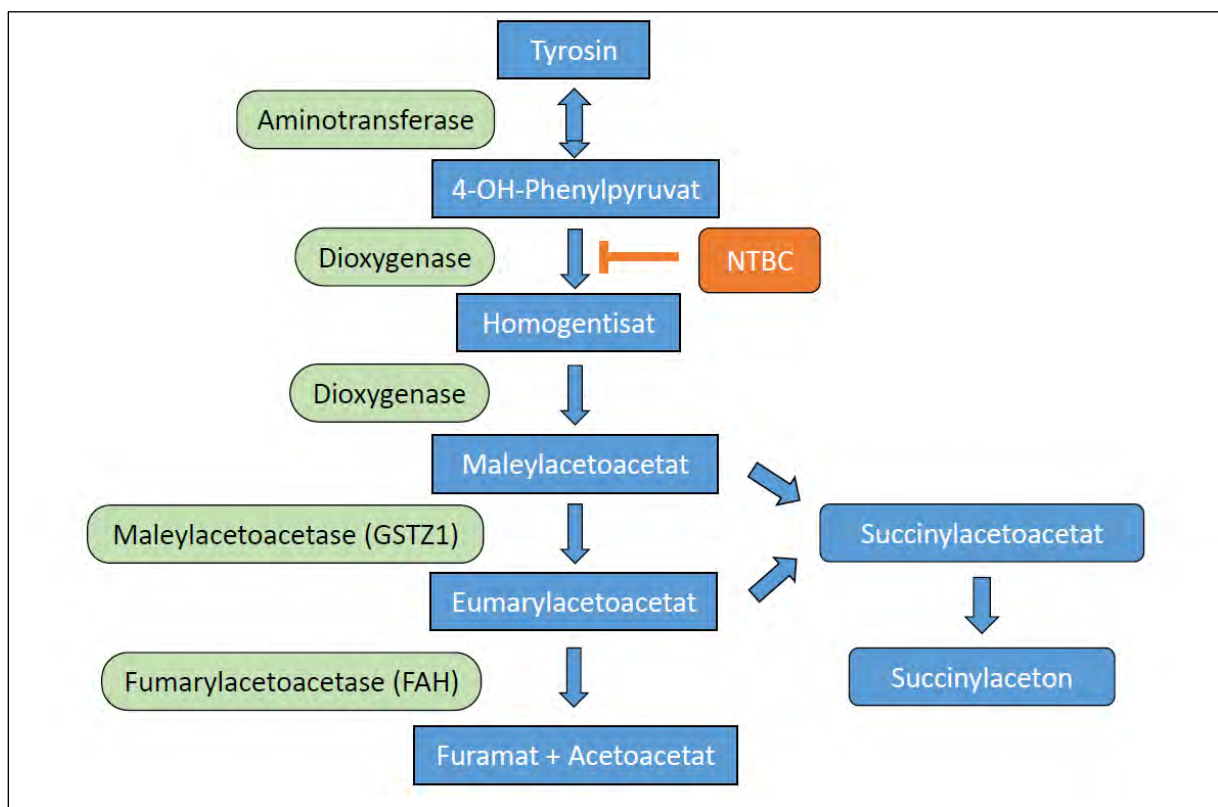


Abb. 1: Abbau von Tyrosin zu Fumarat und Acetoacetat. FAH ist bei HT1 defekt, NTBC (Nitisinon) dient der Substratreduktionstherapie.

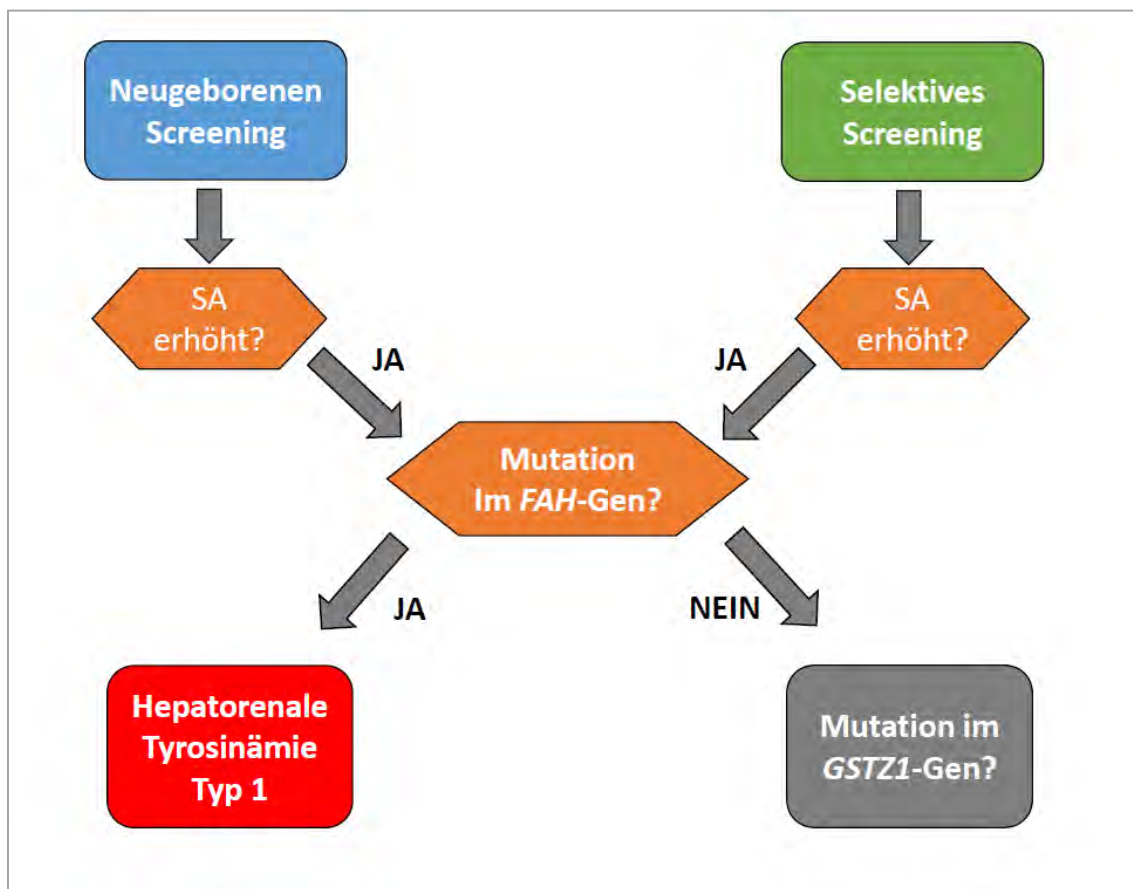


Abb. 2: Schematische Darstellung des diagnostischen Ablaufs bei auffälligem Befund im Neugeborenen Screening (links) und selektivem Screening bei klinischem Verdacht oder Indexfall in der Familie (rechts).

ANHANG

Anhang 1 zu Empfehlung 8

Informationen und Empfehlungen zum Stillen von Kindern mit HT1:

Mütter von Kindern, bei denen die HT1 durch das Neugeborenen Screening festgestellt wurde, sollen über die Möglichkeit des Stillens informiert und dazu motiviert werden.

Wie bei der Behandlung der PKU sind drei Stillmodelle möglich:

1. Es kann vorab zur Sättigung eine bestimmte Menge der tyrosin- und phenylalaninfreien Säuglingsnahrung gefüttert und dann das Kind ad libitum zum Stillen angelegt werden.
2. Es werden 2-3 volle Stillmahlzeiten gegeben und dann ad libitum eine tyrosin- und phenylalaninfreie Säuglingsnahrung zu den weiteren Mahlzeiten.
3. Es kann gleichzeitiges Stillen und Zufütterung der tyrosin- und phenylalaninfreien Säuglingsernährung (z.B. über Supplemental Nursing System(SNS), „Brusternährungsset“) erfolgen.

Tabelle 2: Durchschnittliche Nährwertangaben von Muttermilch und einer Säuglings-PRE-Nahrung

Nährwert	Muttermilch 100 ml	PRE Säuglingsnahrung 100 ml
Energie	69 Kcal/ 288 KJ	67 Kcal/ 280 KJ
Eiweiß	1,1 g	1,2 g
Fett	4,0 g	3,6 g
Kohlenhydrate	7,0 g	7,5 g
Tyrosin	56 mg	ca. 55 mg
Phenylalanin	45 mg	ca. 55 mg

Mit Einführung der Beikost entfallen die Muttermilchmahlzeiten nach und nach. Mit der Einführung des ersten Breies soll zur Gewöhnung und Akzeptanz eine kleine Menge einer Aminosäuremischung angeboten werden. Zum Ende des ersten Lebensjahres soll die Aminosäuremischung ohne Probleme eingenommen werden, um eine adäquate Versorgung mit Eiweiß sicherzustellen.

Anhang 2 zu Empfehlung 8

Tabelle 3: Eiweißzufuhr über eine tyrosin- und phenylalaninfreie Aminosäuremischung pro kg Körpergewicht (D-A-CH 2018)

Säuglinge	DACH 2018: Eiweiß in g pro Kg Körpergewicht
0-1 Monat	2,5
1-2 Monate	1,8
2-4 Monate	1,4
4-12 Monate	1,3
Kinder	
1 bis unter 4 Jahre	1,0
4 bis 13 Jahre	0,9
Jugendliche und Erwachsene	
13 bis 15 Jahre	0,9
Über 15 Jahre	0,8/0,9

Anhang 3 zu Empfehlung 8

Prinzip der vereinfachten Diät – Klassifizierung von Lebensmitteln (Nach Bärhold et al. 2020):

Die Auswahl der Lebensmittel bei HT1 orientiert sich an deren Eiweißgehalt und ist in drei Gruppen eingeteilt:

1. Geeignete Lebensmittel bestehen aus natürlichen eiweißarmen Lebensmitteln, wie Obst und Gemüse.
2. Eiweißarme Speziallebensmittel, wie eiweißarmes Brot, Teigwaren und Gebäck erweitern die Auswahl und bieten Sättigung.
3. Eiweißreiche Lebensmittel, wie Fleisch, Fisch, Ei und einige Milchprodukte sollen gemieden werden (s. Tabelle 1).

Tabelle 4: Klassifizierung der Nahrungsmittel bei Tyrosinämie

Geeignete Lebensmittel	Gelegentlicher Konsum Individuell mit den Familien vereinbart	Ungeeignete Lebensmittel
eiweißarme Speziallebensmittel (Brot, Gebäck, Teigwaren) Obst und Gemüse Kartoffeln und Reis Butter, Margarine, Öl Mayonnaise, Remoulade Sahne, Creme fraiche, Schmand Zucker, Limonaden, Konfitüre Reisdrink, Haferdrink Lebensmittel unter 2 g E/100g	normales Brot, Cerealien normale Teigwaren normales Gebäck fettreicher Frischkäse Milch, Joghurt Nüsse Hülsenfrüchte in Lebensmitteln verarbeitete Eier Lebensmittel unter 6 g E/100g	Fleisch Wurst Eier Geflügel Fisch Meeresfrüchte Käse

Die Eiweißangabe auf verpackter Ware ist bei der Auswahl hilfreich. Lebensmittel, die weniger als 2 g Eiweiß in 100 g Produkt enthalten, können verzehrt werden. Bei niedrigen Tyrosin- und Phenylalaninkonzentrationen kann die Diät individuell gelockert werden. Sehr fettreicher Frischkäse oder normales Brot und Gebäck können eingeführt werden.

Anhang 4 zu Empfehlung 9

Themen der ernährungstherapeutischen Beratung und Schulung für verschiedene Alters- und Zielgruppen

Themen für Eltern von Säuglingen und Kindern

- richtige Lebensmittelauswahl
- eiweißarme Spezialprodukte und Bezugsquellen
- Einschätzung des Gehalts von Phenylalanin, Tyrosin oder Eiweiß in Lebensmitteln
- Information über Aminosäuremischungen, deren Inhaltsstoffe und richtige Einnahme
- Engmaschige Kontrolle der Nährstoffaufnahme des Säuglings durch die Ernährungsfachkraft
- Einführung von Beikost, altersentsprechend mit 5./6. Lebensmonaten
- Aminosäuremischung in kleinen Mengen anbieten und das Kind an den Geschmack gewöhnen
- Übergang zur Familienkost
- Rezepte, Küchen- und Einkaufstipps
- Produktneuheiten vorstellen
- Kontakte zu Selbsthilfegruppen

Kinder ab dem 3./4. Lebensjahr: spielerische Elemente

- die richtige Lebensmittelauswahl kennen
- Das Kind sollte wissen, warum die Aminosäuremischung wichtig ist.
- „Nein“ sagen können zu ungeeigneten Lebensmitteln, dafür von Eltern immer wieder gelobt werden.
- geeignete Süßigkeiten benennen
- Tyrosinämie in eigenen Worten altersgemäß erklären
- Tyrosinämie in Kindereinrichtungen und Schule

Jugendliche und junge Erwachsene

- Förderung der Fähigkeit zum Selbstmanagement
- Lebensmittel und ihre Inhaltsstoffe
- Zusammenhang Eiweiß-Tyrosin-Phenylalanin
- Bedeutung ausreichender Kalorienzufuhr (Vermeidung von Katabolie)
- richtige Lebensmittelauswahl
- individuelle Diätlockerungen
- Essen außer Haus und auf Reisen
- Aminosäuremischung (Inhaltsstoffe, Einnahme, Dosis)
- Bezugsquellen eiweißarmer Speziallebensmittel
- Blutzielwerte für Tyrosin und Phenylalanin
- Kontrolltermine eigenständig vereinbaren
- Familienplanung und Schwangerschaft
- Ernährungstherapie in Schule und Beruf

Anregungen für die Art der Vermittlung der Schulungsinhalte können aus dem Schulungsprogramm PKU ModuS (<https://www.pabst-publishers.com>) entnommen werden (Meyer et al. 2017).

Anhang 5 zu Empfehlung 10

Themen der Initialschulung für Eltern nach der Diagnose HT1 auf Grund des Neugeborenen screenings

- Diagnosebestätigung (erhöhte Succinylaceton-Spiegel in Blut und Urin) Molekulargenetische Untersuchung;
- Emotionale Bewältigung der Diagnose; Bewältigung von Schuldgefühlen
- Ergebnisse der initialen Untersuchungen
- Pathophysiologie des Enzymdefekts
- Autosomal rezessiver Erbgang; Angebot einer genetischen Beratung (Eltern heterozygot)
- Prävalenz 1 von 100.000- 120.000 Geburten, 1 von 100-150 Erbträger
- Folgen unbehandelter Tyrosinämie (Leber, Niere, Wachstum, neurologische Krisen, Leberkarzinom, Cornea)
- Lebenslange Therapie der Tyrosinämie Typ 1
- Ernährungstherapie: Stillen, Tyrosin- und Phenylalaninfreie Aminosäuremischung, Vermeidung von Katabolie
- Nitisinon
- Therapieziele /Zielwerte Tyrosin und Phenylalanin
- Folgen unzureichend behandelter Tyrosinämie (Wachstum, kognitive Entwicklung, Hautveränderungen etc.)
- Regelmäßige Kontrolluntersuchungen
- Prognose
- Gestaltung des Alltags in der Familie
- Soziale Hilfen
- Patientenorganisationen / Selbsthilfegruppen

Anhang 6 zu Langzeittherapie und Monitoring Empfehlung 12

Tabelle 5: Laborparameter

Blutbild
Elektrolyte incl. Kalzium, Phosphat, Ferritin, Blutgasanalyse
Transaminasen, Gamma-GT, alkalische Phosphatase
Protein, Albumin
Alpha-Fetoprotein
Harnstoff, Kreatinin und Cystatin C
Quick, PTT
Vitamin D-Metabolite, evtl. Parathormon
Plasma Aminosäuren (insbesondere Tyrosin, Phenylalanin, Leuzin, Isoleuzin, Valin)
SA im Trockenblut und Urin (organische Säuren)
Aminosäuren im Spontanurin
Nitrisinonkonzentration im Blut

Selbsthilfegruppen

Deutschland

DIG PKU e.V. Narzissenstr. 25, 90768 Fürth,
www.dig-pku.de

Verein für angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (VfASS), Hanauer Str. 67, 14197 Berlin,
www.vfass.de

Österreich

ÖGAST Österreichische Gesellschaft für angeborene Stoffwechselstörungen
Katja Gielesberger, Peiskam 15, 4694 Ohlsdorf, Österreich
www.oegast.at

Schweiz

Swiss PKU – Schweizerische Interessengemeinschaft Phenylketonurie (PKU) und andere
angeborene Eiweißstoffwechselstörungen
Geschäftsstelle: SWISS PKU; Waldegweg 1, 3633 Amsoldingen
www.swisspku.ch