

# Tyrosinemie type I

## Auteurs

I.L. (Iris) Rodenburg en E. (Esther) van Adrichem, beiden diëtist UMCG

Met dank aan prof. dr. F.J. (Francjan) van Spronsen en Drs. C.M.A. (Charlotte) Lubout, beiden kinderarts UMCG, C. (Corrie) Timmer en J.A. (Jorien) Haverkamp, beiden diëtist Amsterdam UMC voor kritische beschouwing van dit hoofdstuk.

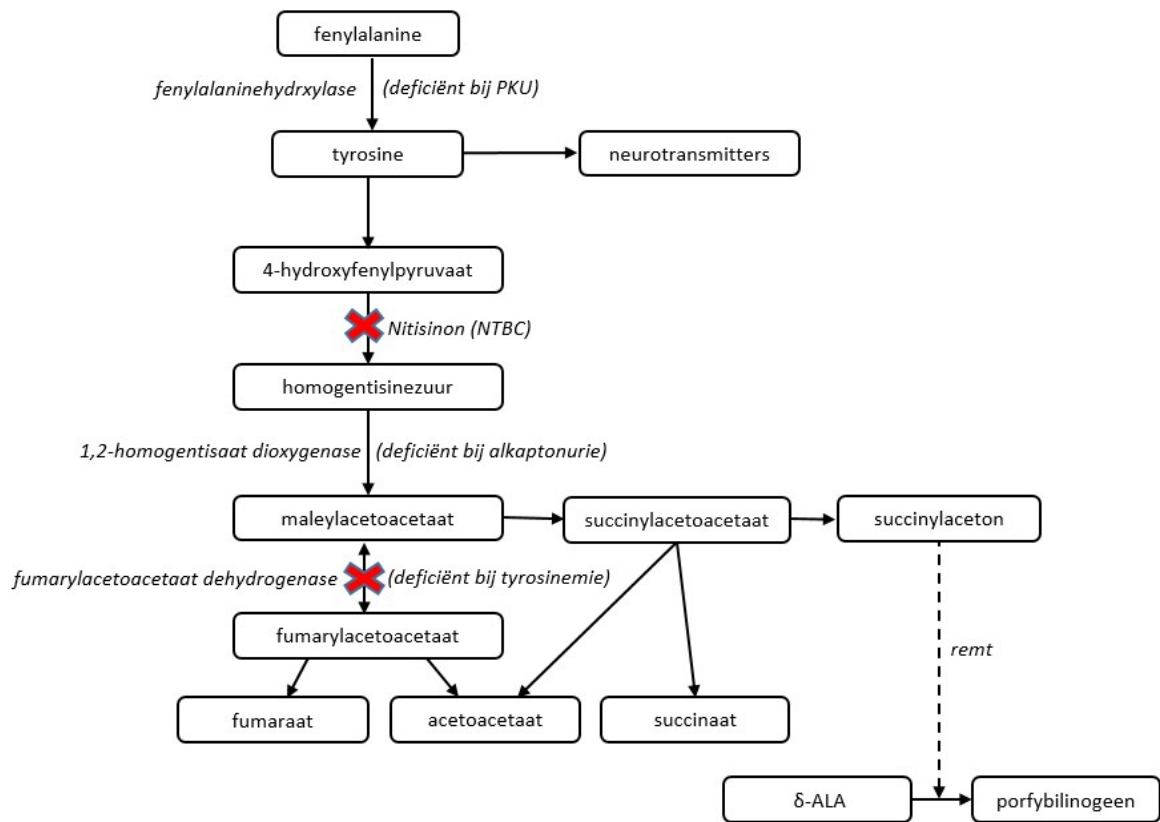
Dit hoofdstuk is gebaseerd op het hoofdstuk over tyrosinemie type I in de eerste editie van Dieet bij metabole ziekten (2011). Dank gaat uit naar de schrijvers die de basis hebben gelegd voor dit hoofdstuk: Dr. M. (Greet) van Rijn, diëtist UMCG en Dr. F.J. (Francjan) van Spronsen, kinderarts UMCG.

Datum: december 2023

**Disclaimer:** de hoofdstukken in dit handboek zijn met grote zorgvuldigheid opgesteld. Deze zijn echter niet bedoeld om in de plaats te treden van of voor te gaan op de begeleiding, aanwijzingen of adviezen van een medisch specialist of diëtist gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten. Door de keuze van een online handboek kan de inhoud geregeld herzien en aangepast worden. We doen onze uiterste best deze dan ook te blijven vernieuwen. Toch kunnen we geen garantie geven ten aanzien van, maar niet beperkt tot, de nauwkeurigheid, volledigheid, tijdigheid en betrouwbaarheid van de inhoud.

Tenzij anders aangegeven rust op alle informatie in dit handboek, zoals tekst, afbeeldingen, en logo's, auteursrecht ten behoeve van de samenstellers van de hoofdstukken. De inhoud mag niet worden verveelvoudigd, aangepast, opgeslagen, gebruikt in publicaties, verkocht of anderszins worden gebruikt zonder de uitdrukkelijke toestemming daarvoor van de samenstellers. Verwijzen of een link plaatsen naar deze hoofdstukken is wel toegestaan.

## Tyrosinemie type I



**Figuur 1.** Schematische weergave van het tyrosinemie-metabolisme.

### Samenvatting

Ziekte	Tyrosinemie type I (TT1)
Enzym	Fumarylacetoacetaathydrolase (FAH)
Werking	Afbraak van het aminozuur tyrosine tot fumarate en acetoacetaat
Incidentie	1 : 100.000 ( <a href="#">Orphanet</a> )
Neonatale screening	Ja, sinds 2008 in Nederland
Kliniek	Leidt onbehandeld tot ernstige leverfunctiestoornissen met uiteindelijk leverfalen, cirrose en leverkanker. Tevens (tubulaire) nierfunctiestoornissen met rachitis. Ook neurologische stoornissen (o.a. porfyrie met hypertensie) en cardiomyopathie komen voor.
Dieet	Fenylalanine- en tyrosinebeperkt dieet, c.q. natuurlijk eiwitbeperkt dieet
Medicatie	2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedion (NTBC of nitisinon). Zo nodig fenylalaninesuppletie.

## Ziektebeeld

Tyrosinemie type I is een autosomaal recessief overervende stofwisselingsziekte en wordt veroorzaakt door deficiëntie van het enzym fumarylacetoacetaathydrolase (FAH), de laatste stap in de tyrosine-afbraak. Het gen voor FAH ligt op chromosoom 15q23-25. Er is geen duidelijke genotype-fenotyperelatie bekend.

Als gevolg van de gestoorde afbraak van tyrosine ontstaan toxische metabolieten waaronder fumarylacetoacetaat, wat leidt tot leverfalen en leverkanker, en succinylaceton (SA), wat leidt tot tubulopathie en acute porfyrie (figuur 1) (1). Biochemisch is de belangrijkste bevinding de verhoogde concentratie van SA in bloed en urine; tyrosine is vaak verhoogd, maar niet altijd. Met behulp van de neonatale hielprikscreening worden patiënten zo vroeg mogelijk na de geboorte ontdekt door het meten van SA om zo snel mogelijk met behandeling te starten. De behandeling moet levenslang worden voortgezet (2, 3).

## Complicaties

Klinisch leidt tyrosinemie type I tot ernstige stoornissen in de leverfunctie en (tubulaire) nierfunctie, leidend tot leverfalen, levercirrose, leverkanker, vitamine D-resistente rachitis, maar ook neurologische problematiek en cardiomyopathie komen voor. Bij leverfalen staat de synthese-problematiek op de voorgrond. Vooral de stolling en albuminesynthese en soms ook de gluconeogenese zijn gestoord. Er is zelden sprake van icterus, de transaminases zijn zelden hoger dan 200 u/l. Bij een aantal patiënten leidt tyrosinemie type I tot leverkanker (hepatocellulair carcinoom). Tot 1992 was het risico op leverkanker zeer hoog (14 – 37%) (4, 5). Na 1992 is de incidentie hiervan sterk gedaald door de invoering van het medicament 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedion (NTBC). NTBC, van oorsprong een herbicide, bleek het enzym 4-hydroxy-fenylpyruvaatdioxygenase te remmen en daardoor de vorming van maleyl- en fumarylacetoacetaat en daaruit de vorming van succinylacetoacetaat en SA te minimaliseren (3). Het vroegtijdig beginnen met NTBC, door bijvoorbeeld neonatale screening, voorkomt acuut leverfalen en acute neurologische crises en zorgt voor een normale leverfunctie (6). Naast leverproblematiek komen nierproblemen voor in de vorm van een renale tubulopathie (Fanconi-syndroom). Dit leidt tot verlies van bicarbonaat, glucose, fosfaat en aminozuren met acidose, nefrocalcinose en rachitis tot gevolg.

## Behandeling

### Farmacotherapie

Behandeling met NTBC moet levenslang worden volgehouden. De basisdosis is 1,0 mg/kg/dag met individuele aanpassing. Het verdelen van de dosering over 2 momenten kan stabielere NTBC-waardes geven (7). Het geven van NTBC heeft als doel de aanmaak van succinylaceton te blokkeren. Er wordt gestreefd naar een NTBC-concentratie van  $> 45 \mu\text{mol/l}$  in plasma bij eenmaal daagse dosering (3), omdat hiermee over het algemeen het doel kan worden behaald. Belangrijk is hierbij te bedenken dat de spiegels in bloedspot ongeveer de helft zijn van de waardes in plasma.

### Dieet

Patiënten met tyrosinemie type I die behandeld worden met NTBC wordt geadviseerd om het fenylalanine- en tyrosinebeperkte dieet c.q. natuurlijk eiwitbeperkte dieet levenslang te volgen. De kenmerken van het dieet zijn vierledig:

- Beperking van de aminozuren tyrosine en fenylalanine en dus van natuurlijk eiwit.
- Toevoeging van een aminozuurpreparaat om in de eiwitbehoefte te voorzien. Het aminozuurpreparaat bevat alle essentiële aminozuren (met uitzondering van tyrosine en fenylalanine), vitamines, mineralen en spoorelementen.
- Het gebruik van eiwitarme dieetproducten om tot een volwaardig en acceptabel dagmenu te komen bij een sterke beperking van natuurlijk eiwit.
- Zo nodig: suppletie van fenylalanine, verdeeld over 3 momenten op een dag. Lage fenylalanineconcentraties lijken namelijk invloed te hebben op de ontwikkeling en groei, zeker gedurende de eerste jaren (8).

### Preventie en behandeling van complicaties

Bij tyrosinemie type I kan rachitis voorkomen. In dat geval kan bicarbonaat, calcium en fosfaat gegeven worden totdat de nierfunctie genormaliseerd is.

Levertransplantatie is geïndiceerd bij:

- Patiënten met een ernstige klinische presentatie die niet binnen 1 week reageren op NTBC-therapie. Dit wordt gedefinieerd als:
  - blijvende behoefte aan stollingsproducten;
  - stijgend ammoniak en/of bilirubine.
- Patiënten met een alfafoetoproteïne (AFP) dat niet binnen 12-18 maanden normaliseert; zij hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van leverkanker (9).
- Patiënten met een (sterke verdenking op) leverkanker.

## Behandeldoelen

- Tyrosineconcentratie in het bloed van 200-400  $\mu\text{mol/l}$
- Fenyylalanineconcentratie in het bloed van 35-80  $\mu\text{mol/l}$
- SA in urine/bloedspot onmeetbaar laag ( $< 0,3 \mu\text{mol/l}$ )

Dit doel wordt in meeste gevallen behaald bij een NTBC-concentratie in plasma van  $> 45 \mu\text{mol/l}$ ; zie ook het kopje 'Farmacotherapie'.

- Normale ontwikkeling, zowel intellectueel als psychosociaal
- Normale groei
- Preventie van complicaties
- Goede kwaliteit van leven.

## Algemene dieetkenmerken

NTBC verhoogt de concentratie van tyrosine in het bloed wat oogklachten kan geven. Daarom wordt gelijktijdig met het starten van NTBC eveneens gestart met een fenyylalanine- en tyrosinebeperkt dieet c.q. natuurlijk eiwitbeperkt dieet, aangevuld met een aminozuurpreparaat vrij van fenyylalanine en tyrosine en eiwitarme dieetproducten. Hoewel de methionineconcentratie ten gevolge van de leverfunctiestoornissen tijdelijk verhoogd kan zijn, is het onnodig de methionine-inname te beperken. Bij acuut leverfalen wordt de totale hoeveelheid eiwit (natuurlijk eiwit en eiwit uit een aminozuurpreparaat) gedurende de eerste twee dagen verlaagd, tenzij een stijging van ammoniak een langere reductie noodzakelijk maakt (als gevolg van het minder goed functioneren van de ureumcyclus bij leverfalen). In een stabiele situatie wordt geadviseerd de algemene aanbevelingen te volgen (zie het kopje 'Eiwit'). Er wordt een normale verdeling van de voeding gehanteerd. In het algemeen resulteert een langere nuchtertijd (niet eten), bijvoorbeeld gedurende de nacht, in katabolisme. Vervolgens resulteert deze verhoogde eiwitafbraak in een hogere tyrosineconcentratie. Deze stijging is onder normale omstandigheden geen reden voor een late avond- of nachtvoeding.

## Energie

Adviezen voor de energie-inname zijn gelijk aan de adviezen voor de gezonde populatie. In periodes van verminderde voedselinname en/of verhoogde behoefte (ziekte, koorts, groeispurt, zware lichamelijke inspanning, zwangerschap of verminderde eetlust) kan het nodig zijn gebruik te maken van een koolhydraat- en/of vetpreparaat om in de energiebehoefte te voorzien en katabolisme te voorkomen.

## Eiwit

Fenylalanine is een essentieel aminozuur en tyrosine een semi-essentieel aminozuur. Daarom zijn beide aminozuren nodig voor de opbouw van lichaamseiwitten en is altijd een basishoeveelheid van fenylalanine en tyrosine noodzakelijk in het dieet. Tyrosine wordt gevormd uit fenylalanine. De tyrosinetolerantie – dat is de hoeveelheid tyrosine waarbij de tyrosineconcentratie in het bloed binnen de nagestreefde waardes blijft – is individueel bepaald. Deze tolerantie wordt beïnvloed door de mate van het enzymdefect, de groeisnelheid, ziekte en herstel na ziekte. De hoeveelheid natuurlijk eiwit in het dieet wordt bepaald op geleide van de tyrosineconcentraties in het bloed. Bij een fenylalaninebloedconcentratie lager dan 35  $\mu\text{mol/l}$  moet overwogen worden om suppletie van L-fenylalanine te starten.

De Gezondheidsraad kwam in 2021 met herziene aanbevelingen ten aanzien van de hoeveelheid eiwit in het dieet voor de algemene bevolking (10). Deze aanbevelingen vormen de basis voor de eiwitaanbeveling voor patiënten met fenylketonurie (PKU). Bovenop deze basishoeveelheid wordt een toeslag gerekend. De Europese PKU richtlijn beschrijft een toeslag van 40% op het eiwitaandeel dat afkomstig is uit aminozuurpreparaten. Hiervan wordt 20% toeslag berekend ter compensatie van de verminderde opname van losse aminozuren ten opzichte van intact eiwit. Daarbovenop een toeslag van 20% om de impact van aminozuren op de metabole controle (fenylalanineconcentraties) te optimaliseren (11). De aanbeveling voor de toeslagen is met name gebaseerd op aannames en ervaring, de uitvoering wordt per land anders ingevuld.

In Nederland wordt al lang gebruik gemaakt van een aanbevolen hoeveelheid eiwit/ kg/ dag, waar al een toeslagfactor in verwerkt zit (tabel 1). We hanteren dezelfde aanbevelingen voor patiënten met tyrosinemie.

**Tabel 1.** Aanbevolen hoeveelheid eiwit (g/kg/dag) voor patiënten met fenylketonurie (12).

Leeftijd	Gram eiwit/kg
0 – 2 maanden	2,5
2 – 12 maanden	2,0
1 – 4 jaar	1,5
4 – 10 jaar	1,2
10 – 14 jaar	1,1
> 14 jaar	1,0

In het geval van ondergewicht of overgewicht wordt bij kinderen uitgegaan van het gewicht behorende bij respectievelijk 0 SD of +1 SD. Voor volwassenen wordt overgewicht en ondergewicht als volgt berekend: bij een BMI van  $<18,5 \text{ kg/m}^2$  wordt teruggerekend naar het gewicht behorende bij een BMI  $20 \text{ kg/m}^2$  en een BMI  $>30 \text{ kg/m}^2$  wordt teruggerekend naar het gewicht bij een BMI van  $27,5 \text{ kg/m}^2$ .

## **Vet**

De adviezen zijn gelijk aan de adviezen voor gezonde voeding. Echter de eiwitbeperking resulteert in een voeding die relatief vetarm is. Om de energie-inname te waarborgen en om te voorzien in de behoefte aan essentiële vetzuren is gebruik van (dieet)margarine en plantaardige oliën belangrijk. Ook kan gebruik van vetpreparaten, visoliepreparaten of suppletie met DHA/AA-preparaten wenselijk zijn wanneer onvoldoende in de behoefte van respectievelijk energie en essentiële vetzuren wordt voorzien.

## **Koolhydraten**

De adviezen zijn gelijk aan de adviezen voor gezonde voeding. Een eiwitbeperkt dieet is veelal relatief koolhydraatrijk.

## **Vocht en vezels**

De aanbevolen hoeveelheid vocht en vezels komt overeen met de aanbevolen hoeveelheid voor leeftijdsgenoten. Ruim gebruik van groente en fruit en het toevoegen van voedingsvezels aan (zelfgebakken) eiwitarm brood helpt voor de inname van voldoende vezels.

## **Vitamines, mineralen en spoorelementen**

De beperking van natuurlijk eiwit maakt aanvulling met vitamines, mineralen en spoorelementen noodzakelijk. Deze worden (vaak) voldoende toegevoegd aan het aminozuurpreparaat. De patiënt zelf vormt hierbij een extra risico door (soms tijdelijk) het dieet minder nauwgezet te volgen en/of geen volwaardige normale voeding maar ook geen supplementen te gebruiken. De voeding van een patiënt met tyrosinemie type I moet minimaal een keer per jaar berekend worden op volwaardigheid om het risico op deficiënties in kaart te brengen en te voorkomen.

## **Specifieke dieetpreparaten**

Er zijn verschillende soorten aminozuurpreparaten op de markt voor tyrosinemie type I. Aan deze aminozuurpreparaten kunnen koolhydraten, vetten, micronutriënten en essentiële vetzuren zijn toegevoegd. De volgende specifieke aandachtspunten die gelden bij het gebruik van aminozuren bij PKU (13) zijn ook van toepassing op tyrosinemie type I.

- Het aminozuurpreparaat moet verspreid over de dag worden ingenomen, bij voorkeur over 3-4 momenten gecombineerd met natuurlijk eiwit en een koolhydraatbron.

Verdeling van de aminozuurpreparaten over de dag voorkomt oxidatie van een overschot aan 'vrije aminozuren' die niet direct voor eiwitsynthese worden gebruikt. Vrije aminozuren worden sneller in de bloedbaan opgenomen in tegenstelling tot intact (natuurlijk) eiwit,

waardoor het lichaam geconfronteerd wordt met een te groot aanbod van 'vrije' aminozuren indien het aminozuurpreparaat niet verdeeld wordt. Op andere momenten van de dag leidt dit, theoretisch, tot onvoldoende aanbod van aminozuren voor eiwitsynthese.

- De hoge osmolariteit van aminozuurpreparaten kan zorgen voor een vertraagde maagontleding en diarreeklachten veroorzaken.
- Aminozuurpreparaten zijn zuur en gezoet en kunnen gebitsproblemen veroorzaken. Naspoelen met water en beperkt gebruik van sappen en suikerrijke drankjes wordt daarom aangeraden.
- Aminozuurpreparaten op basis van glycomacropptide (GMP) zijn preparaten waar gedeeltelijk intact eiwit wordt aangevuld met losse aminozuren. Deze preparaten bevatten nog wel een kleine hoeveelheid fenylalanine en tyrosine.

## Specifieke aandachtspunten

### Ziekte

Bij ziekte is het van belang om de NTBC-inname te garanderen en katabolisme te voorkomen. Door ziekte en verminderde voedselinname kan door katabolisme de tyrosinewaarde gaan stijgen. Dit wordt verminderd door frequent gebruik te maken van koolhydraatrijke dranken of een andere glucoseoplossing. Adviseer om het aminozuurpreparaat in te nemen, desgewenst in een kleiner volume met een hogere frequentie. Daarnaast kan laagdrempelig gebruik van paracetamol of ibuprofen de koorts onderdrukken en de eetlust verbeteren. Ook wordt op deze manier katabolisme tegengegaan, wat gunstig is voor de tyrosinewaarde.

Tijdens korte ziekteperiodes is het niet nodig om de hoeveelheid natuurlijk eiwit bij te stellen. De praktijk laat zien dat vanwege een algeheel verminderde inname ook de eiwitinname zelf lager uitkomt. Bij langere periodes van ziekte of niet fit zijn kan het wel nodig zijn om het natuurlijk eiwit omlaag te brengen.

### Sport

Er is weinig bekend over het effect van sporten op de tyrosinewaardes in het bloed. De belangrijkste aandachtspunten bij sport zijn:

- een ruime koolhydraatinname voor en na het sporten om energietekorten, en dus katabolisme, tegen te gaan;
- aandacht voor de vochtbalans.



Bij intensief (hoog frequent) sporten kan overwogen worden een extra portie aminozuurpreparaat toe te voegen om spierherstel en spieropbouw te bevorderen. Er is een verschil tussen recreatief en professioneel sporten.

### **Fenylalaninesuppletie**

Bij de behandeling van tyrosinemie type I met NTBC en een fenylalanine- en tyrosinebeperkt dieet worden regelmatig lage fenylalaninewaarden ( $< 35 \mu\text{mol/l}$ ) in het bloed gemeten. De laagste fenylalaninewaarde wordt gemeten voor de middagmaaltijd. Het huidige advies is om de fenylalanine nuchter te prikken; dit geeft de meest stabiele waarde. Het is belangrijk te bedenken dat de fenylalaninewaarde na het ontbijt verder kan dalen met  $20 \mu\text{mol/l}$  (14). Fenylalaninesuppletie kan overwogen worden bij te lage fenylalanineconcentraties. Een dosering van  $20 \text{ mg/kg/dag}$  verdeeld over drie porties verlaagt de kans op lage fenylalaninewaarden zonder dat de tyrosinewaarde boven de streefwaarde uitkomt (15).

### **Eerste levensjaar**

In het eerste levensjaar is het belangrijk om aandacht te hebben voor de snelle gewichtsgroei en de daarbij behorende hoge totale eiwitbehoefte (combinatie natuurlijk eiwit en aminozuren). Om goede fenylalanine- en tyrosinewaardes te behouden, moet bij ziekte of groei de hoeveelheid natuurlijk eiwit aangepast worden. Introductie van vaste voeding kan volgens standaard richtlijnen gestart worden vanaf 4 – 6 maanden.

Bij borstvoeding als bron van natuurlijk eiwit kan er gekozen worden uit 3 opties. Deze zijn afgeleid uit beschrijvingen in de literatuur bij PKU, waarbij het principe van de dieetbehandeling vergelijkbaar is (16):

- gekolfd en afgemeten;
- aan de borst laten drinken waarbij de frequentie van borstvoeding per 24 uur wordt aangegeven. Borstvoeding wordt afgewisseld met zuigelingenvoeding voor patiënten met tyrosinemie, gelijkmatig over 24 uur verdeeld;
- bij iedere voeding de gewenste hoeveelheid zuigelingenvoeding geven, voorafgaand aan het drinken aan de borst.

Door het ontbreken van de precieze hoeveelheden tyrosine en fenylalanine in moedermelk en het schatten van de gedronken hoeveelheid borstvoeding, is de inname van tyrosine en fenylalanine niet precies vast te stellen. Dit is geen reden om de borstvoeding te staken. Op geleide van de concentratie van tyrosine en fenylalanine in het bloed kan het dieet worden aangepast.

De verpleegkundige van de afdeling, de kraamhulp of de lactatiekundige geeft adviezen aan de moeder over kolven om de borstvoeding te stimuleren.

## **Ontlasting**

De hoge osmolariteit van de aminozuurpreparaten kan zorgen voor maagdarmklachten zoals diarree. Bij een eiwitbeperkt dieet bestaat het risico op een lage vezelname. Hierdoor kunnen obstipatieklachten ontstaan. Eventueel kan medicatie worden gegeven voor de ontlasting.

## **Zwangerschap en lactatie**

Er is nog weinig bekend over tyrosinemie type I bij zwangerschap en lactatie. De eiwitbehoefte van de zwangere vrouw is verhoogd tijdens de zwangerschap en lactatieperiode. Deze verhoogde behoefte zal grotendeels opgevangen moeten worden met een hogere dosering aminozuurpreparaten. Daarnaast zal de natuurlijke eiwit of tyrosinetolerantie hoger zijn in de loop van de zwangerschap, bij de groei van de foetus en als borstvoeding gegeven wordt. Frequente controles en regelmatige bijstelling van het dieet zijn daarom van groot belang in deze fases. Het gebruik van NTBC wordt niet geadviseerd bij zwangerschap (EMA). Er zijn vier *case reports* gepubliceerd over NTBC-gebruik tijdens de zwangerschap bij patiënten met tyrosinemie (17-20). De NTBC-dosering moest tijdens de zwangerschap verhoogd worden vanwege een verlaging van de serum-NTBC-concentratie. In alle vier de gevallen zijn de vrouwen bevallen van gezonde kinderen. Over de uitkomsten op lange termijn is weinig bekend vanwege geen of zeer korte follow-up na de geboorte. Het geven van borstvoeding door een moeder met tyrosinemie type I die wordt behandeld met NTBC wordt afgeraden.

## **Post-transplantatie**

Na levertransplantatie is voortzetting van NTBC en het fenylalanine- en tyrosinebeperkte dieet niet meer nodig; het enzymdefect in de lever is opgelost. Echter is het enzymdefect in de nieren nog steeds aanwezig, wat ervoor zorgt dat er nog steeds SA gevormd wordt. De SA-concentraties in het bloed zijn na levertransplantatie hoger dan tijdens behandeling met NTBC voor transplantatie. Dit lijkt echter niet tot leverproblematiek te leiden noch tot nierproblematiek of vormen van kanker (21). Omdat er weinig bekend is over de uitkomsten op lange termijn wordt een lage frequentie van follow-up door een metabool specialist geadviseerd.

## Dieetrichtlijnen en informatiebronnen

- [Patiëntenvereniging Nederland \(VKS\)](#)
- [Patiëntenvereniging België \(BOKS\)](#)
- [Patiëntenvereniging internationaal \(tyrosinemiafoundation.org\)](#)
- [VKS Zorgpad Tyrosinemie type I voor patiënten](#)
- [VKS Zorgpad Tyrosinemie type I voor behandelaren](#)
- Internationale richtlijn: [Recommendations for the management of TYR 1](#)
- [OMIM: 276700](#)

## Referenties

1. de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:8.
2. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med.* 2017;19(12).
3. 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):413-26.
4. van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V, et al. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology.* 1994;20(5):1187-91.
5. Holme E, Lindstedt S. Diagnosis and management of tyrosinemia type I. *Curr Opin Pediatr.* 1995;7(6):726-32.
6. Larochelle J, Alvarez F, Bussieres JF, Chevalier I, Dallaire L, Dubois J, et al. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Quebec. *Mol Genet Metab.* 2012;107(1-2):49-54.
7. Kienstra NS, van Reemst HE, van Ginkel WG, Daly A, van Dam E, MacDonald A, 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 Inher Metab Dis.* 2018;41(2):181-6.
8. van Vliet D, van Dam E, van Rijn M, Derks TG, Venema-Liefwaard G, Hitzert MM, et al. Infants with Tyrosinemia Type 1: Should phenylalanine be supplemented? *JIMD Rep.* 2015;18:117-24.
9. 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):e749-52.
10. Gezondheidsraad. Voedingsnormen voor eiwitten. Nr. 2021/10, Den Haag; 2021.
11. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):162.
12. Carabius Weber E, Van Veen MV, G. Dieet bij Metabole Ziekten: WKZ/UMC Utrecht; 2011.
13. MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Belanger-Quintana A, Burlina A, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):171.

14. van Dam E, Daly A, Venema-Liefaard G, van Rijn M, Derks TGJ, McKiernan PJ, 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.
15. van Ginkel WG, van Reemst HE, Kienstra NS, Daly A, Rodenburg IL, MacDonald A, 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).
16. van Rijn M, Bekhof J, Dijkstra T, Smit PG, Moddermam P, van Spronsen FJ. A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2003;162(5):323-6.
17. Aarela 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):661-4.
18. Garcia Segarra N, Roche S, Imbard A, Benoist JF, Greneche MO, Davit-Spraul A, et al. Maternal and fetal tyrosinemia type I. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33 Suppl 3:S507-10.
19. Kassel R, Sprietsma L, Rudnick DA. Pregnancy in an NTBC-treated patient with hereditary tyrosinemia type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(1):e5-7.
20. Vanclooster A, Devlieger R, Meersseman W, Spraul A, Kerckhove KV, Vermeersch P, et al. Pregnancy during nitisinone treatment for tyrosinaemia type I: first human experience. *JIMD Rep.* 2012;5:27-33.
21. Pierik LJ, van Spronsen FJ, Bijleveld CM, van Dael CM. Renal function in tyrosinaemia type I after liver transplantation: a long-term follow-up. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(6):871-6.