

# Internationale Leitlinie für die Betreuung der Klassischen Galaktosämie: Diagnose, Behandlung und Verlaufsuntersuchungen

## Worum es sich handelt

Dies ist eine deutschsprachige Übersetzung der Zusammenfassung der Leitlinie für die Diagnose, die Behandlung und Verlaufsuntersuchungen von Patienten mit Klassischer Galaktosämie. Diese ist weltweit anwendbar und soweit möglich evidenzbasiert, ansonsten auf Expertenmeinung beruhend.

## Zielgruppe dieser Leitlinie

Ärztinnen und Ärzte, Ernährungsberaterinnen/Diätologen, Psychologen, Logopädinnen und andere Mitglieder des interdisziplinären Teams, welche in die Betreuung von Patientinnen und Patienten mit Klassischer Galaktosämie involviert sind.

## Graduierung der Empfehlungen

Jeder Empfehlung wurde eine Empfehlungsstärke zugeordnet, welche bei der Empfehlung aufgeführt wird: Empfehlungen: ++ (evidenz-basiert), + (wenig Evidenz, Expertenmeinung). Die Stärke einer Empfehlung basiert auf der vorhandenen Evidenz, welche die Empfehlung stützt. Die Empfehlungsstärke ist immer Ermessenssache, wenn die Empfehlung auf Expertenmeinung basiert.

## Empfehlungen

Für weitere Informationen zu den Empfehlungen, lesen Sie bitte die vollständige Version der Leitlinie. Falls nicht anders erwähnt, wurde 100% Konsens für die Empfehlungen erreicht.

## Bemerkung

Diese Leitlinie schliesst die vorhandene Evidenz bis Oktober 2015 ein. Eine Revision ist in den nächsten zehn Jahren vorgesehen.

## Das Galactosämie Netzwerk (GalNet)

Lindsey Welling, Laurie E. Bernstein, Gerard T. Berry, Alberto B. Burlina, Francois Eyskens, Matthias Gautschi, Stephanie Grünewald, Cynthia S. Gubbels, Ina Knerr, Philippe Labrune, Johanna H. van der Lee, Anita MacDonald, Elaine Murphy, Pat A. Portnoi, Katrin Öunap, Nancy L. Potter, M. Estela Rubio-Gozalbo, Jessica B. Spencer, Inge Timmers, Eileen P. Treacy, Sandra C. Van Calcar, Susan E. Waisbren, Annet M. Bosch

# Empfehlungen

## Diagnose

### Empfehlung #1 (+)

Die Diagnose einer klassischen Galaktosämie sollte mittels Messung der GALT-Aktivität (nicht vorhanden oder deutlich vermindert) in den Erythrozyten und/oder einer GALT Genanalyse bestätigt werden. Es genügt, die Diagnose mit der Untersuchung des *GALT* Gens zu bestätigen, vorausgesetzt, dass die nachgewiesenen Mutationen als krankheitsverursachend bekannt und in einer Datenbank erfasst sind (Calderon et al. 2007; [http://www.arup.utah.edu/database/galt/galt\\_welcome.php](http://www.arup.utah.edu/database/galt/galt_welcome.php)) und die (biologischen) Eltern jeweils Träger einer dieser Mutationen sind.

### Empfehlung #2 (Expertenmeinung, +)

Bei Patienten mit einer GALT-Aktivität unter 10% in Erythrozyten und/oder „klassische“ Mutationen auf beiden Allelen des *GALT* Gens, inklusive p.S135L, sollten mit einer Galaktose- eingeschränkten Diät behandelt werden. Es gibt nicht genügend Evidenz, um endgültig zu entscheiden, ob Patienten mit einer GALT-Aktivität von 10-15% in Erythrozyten behandelt werden sollen oder nicht.

### Empfehlung #3 (Expertenmeinung, +)

Patienten mit einer sogenannten Duarte-Variante (eine sehr milde Form der Galaktosämie) benötigen keine Galaktose-eingeschränkte Diät.

## Diät

### Empfehlung #4 (++)

Bei Verdacht auf eine klassische Galaktosämie sollte sofort mit einer galaktosearmen Diät (d.h. Soja-basiert, Casein Hydrolysat oder Elementarsäuglingsmilch) begonnen werden, auch wenn die Bestätigung der Diagnose noch aussteht.

### Empfehlung #5 (Expertenmeinung, +)

Für die Patienten mit einer klassischen Galaktosämie wird eine lebenslange, galaktosearme Diät empfohlen, welche Laktose und Galaktose aus Milchprodukten ausschließt, aber Galaktose von milchfreien Quellen zulässt, da deren Menge vernachlässigbar ist. Innerhalb dieser Definition sind auch kleine Mengen von Galaktose in bestimmten ausgereiften Käsen und Kaseinaten (Milcheiweiß) akzeptabel. Aktuell gibt es ungenügende Evidenz für eine altersabhängige Empfehlung der Galaktose-Zufuhr.

### Empfehlung #6 (+)

Jegliche Menge und Art von Früchten, Gemüse, Hülsenfrüchten, nicht-fermentierten Soja-basierten Produkten, Hartkäse (mit einem Galaktose-Gehalt <25mg/100g) sollten nicht eingeschränkt werden, ebenso die Lebensmittelzusatzstoffe Natrium oder Kalzium Kaseinate. Obwohl höher im Galaktosegehalt, können alle fermentierten Soja-basierten Produkte in kleinen Mengen, in der Diät verwendet werden.

### Empfehlung #7 (+)

Eine jährliche Evaluation der Kalzium- und Vitamin D-Zufuhr und die Bestimmung des Plasmaspiegels von 25-OH-Vitamin D ist empfehlenswert. Sowohl Kalzium als auch Vitamin D sollten nach den altersabhängigen Empfehlungen substituiert werden.

## Biochemische Verlaufskontrollen

### Empfehlung #8 (++)

Im ersten Lebensjahr sollten die Gal-1-P Konzentrationen in den Erythrozyten bei Diagnose, sowie 3 und 9 Monate nach Einführung der Diät bestimmt werden.

### Empfehlung #9 (Expertenmeinung, +)

Nach dem ersten Lebensjahr sollte die Gal-1-P Konzentration in den Erythrozyten jährlich gemessen werden bis zum Erreichen einer individuellen Basislinie.

### Empfehlung #10 (Expertenmeinung, +)

Die Gal-1-P Konzentrationen sollten im Falle einer erhöhten Galaktose-Zufuhr und bei Verdacht auf eine Intoxikation bestimmt werden.

### Empfehlung #11 (Expertenmeinung, +)

Der klinische Nutzen einer regelmäßigen Galactitol-Messung im Blut oder Urin ist begrenzt.

## Langzeitkomplikationen

### Kognitive Entwicklung

#### Empfehlung #12 (++)

Bei den Patienten sollten Testungen von Entwicklungsquotienten (EQ) und Intelligenz Quotienten (IQ) durchgeführt werden, um eine validierte Beurteilung der Entwicklung und kognitiven Fähigkeiten zu erhalten. Die Untersuchungen sollten mindestens wie folgt durchgeführt werden:

##### Alter 2-3 Jahre:

Erste Evaluation der Sprach- und motorischen Entwicklung um eine zeitgerechte Intervention zu gewährleisten mittels standardisierter Testinstrumente wie *Bayley-Entwicklungstest für Säuglings- und Kleinkindentwicklung* (BSID) oder ähnlichen Tests.

##### Alter 4-5 Jahre:

Zur Beurteilung der Schulreife, des Bedarfs an Ergotherapie und Logopädie mit einem standardisierten Testinstrument wie dem *Wechsler-Intelligenztest für Vorschulkinder* (WPPSI) oder ähnlichen Tests.

##### Alter 8-10 Jahre:

Um die kognitive Entwicklung, spezifische Stärken und Schwächen zu beurteilen und die Notwendigkeit von speziellen Therapien zu evaluieren, mit einem standardisierten Testinstrument wie dem *Wechsler-Intelligenztest für Kinder* (WISC) oder ähnliche Tests.

##### Alter 12-14 Jahre:

Um die kognitive Entwicklung spezifische Stärken und Schwächen zu beurteilen und die Notwendigkeit von speziellen Therapien zu evaluieren, mit einem standardisierten Testinstrument wie dem *Wechsler-Intelligenztest für Kinder* (WISC) oder ähnliche Tests.

##### Alter 15 Jahre und älter:

Nach Bedarf und spezifischen Fragestellungen.

(Diese Untersuchungen können mit logopädischen Abklärungen, gemäß Empfehlung #15, und einem psychosozialen Entwicklungs-Screening, gemäß Empfehlung #21, verbunden werden)

#### Empfehlung #13 (Expertenmeinung, +)

Um das Funktionsniveau abzuschätzen, wenn formelle Tests nicht möglich sind oder für Zwischenevaluationen, wird ein validierter Eltern- / Informanten-Fragebogen wie z.B. der *Adaptive Behavior Assessment System Fragebogen* (ABAS) oder ein ähnliches Instrument empfohlen.

#### Empfehlung #14 (Expertenmeinung, +)

Bei der klinischen Beurteilung der Exekutivfunktionen sollte, wenn möglich, besondere Aufmerksamkeit auf Verarbeitungsgeschwindigkeit und visuell räumliches Verständnis gelegt werden. Bei Kindern (8-10 Jahre) kann als erstes Screening der Fragebogen *Verhaltensbewertung der Exekutivfunktion* (BRIEF) verwendet werden; bei Jugendlichen (12-14 Jahre) und jungen Erwachsenen (18-20 Jahre) die *Cambridge Neuropsychologische Testbatterie* (CANTAB)), das *Amsterdamer neuropsychologische Aufgabenprogramm* (ANT) oder ähnliche Tests, gegebenenfalls mit Verlaufsuntersuchung.

## **Sprechen und Sprache**

### **Empfehlung #15 (++)**

Alle Kinder mit Klassischer Galaktosämie sollten auf Sprachentwicklungsverzögerung untersucht werden, im Alter von 7-12 Monaten, 2 Jahren, 3 Jahren, und 5 Jahren (in Verbindung mit dem Screening für kognitive Störungen, Empfehlung #12). Bei Kindern, die eine verzögerte oder grenzwertige Sprachentwicklung zeigen, sollte eine vollständige logopädische Abklärung durchgeführt werden.

### **Empfehlung #16 (Expertenmeinung, +)**

Eine Evaluation der Sprachentwicklung sollte folgende Untersuchungen beinhalten:

- ein Hörscreening,
- eine Einschätzung der vorsprachlichen Kommunikation (<2 Jahre), der expressiven, rezeptiven und pragmatischen Sprache
- eine Struktur-Funktionsprüfung,
- die Beobachtung der Sprachmotorik (Atmung, Klang, Stimme, Artikulation)
- Sprachverständlichkeit bei allen Kindern, welche die altersgerechten Meilensteine nicht erreicht haben.
- Wenn eine Störung vermutet wird, sollte zusätzlich eine neuropsychologische Beurteilung erfolgen.

### **Empfehlung #17 (Expertenmeinung, +)**

Für Kinder, die keine altersentsprechende Sprachentwicklung haben, ist eine Sprachtherapie gemäß den Richtlinien für die Allgemeinbevölkerung sinnvoll. Die Therapie sollte bereits während des ersten Lebensjahres beginnen und das Zeigen und Erlernen von Kommunikation mittels Gesten beinhalten, um die Entwicklung der Säuglings- und Kleinkindsprache zu fördern. Spielbasiertes Milieu für die Sprachentwicklung wird im zweiten Lebensjahr empfohlen. Die individuelle Sprachtherapie, fokussiert auf das häufige Wiederholen einer kleinen Zahl von Vorgaben, sollte im zweiten Lebensjahr beginnen und wenn nötig in den Vorschul- und Grundschuljahren fortgesetzt werden. Probleme bei Atmung, Stimm- und Klangbildung sollten ebenfalls angegangen werden.

## **Neurologische Komplikationen**

### **Empfehlung #18 (++)**

Patienten mit Klassischer Galaktosämie müssen bereits ab dem Alter von 2-3 Jahren klinisch auf neurologische Komplikationen untersucht werden. Die Patienten sollten im Minimum bezüglich Ataxie, Tremor, Dysmetrie und Dystonie untersucht werden. Wenn ein bestimmtes neurologisches Defizit festgestellt wird, sollte die Progression mit einer dafür geeigneten Skala überwacht werden. Erwachsene Patienten sollten einmal jährlich untersucht und eine Progression ggf. dokumentiert werden. Pädiatrische Patienten sollten häufiger (alle 6 Monate) kontrolliert werden, um potenziell behandelbare neurologische Probleme zu identifizieren.

### **Empfehlung #19 (+)**

Patienten und/oder ihre Betreuer sollten bei jeder Untersuchung nach neu aufgetretenen Anfällen und anfallsähnliche Vorkommnisse befragt werden. Bei Bedarf sollte ein EEG durchgeführt werden.

### **Empfehlung #20 (Expertenmeinung, +)**

Eine routinemäßige Bildgebung von Gehirn und Rückenmark im Rahmen der Verlaufsuntersuchungen von Patienten mit Klassischer Galaktosämie ist nicht notwendig.

Bei den Patienten mit signifikanten oder progredienten neurologischen Symptomen ist die Bildgebung gerechtfertigt, um (1) festzustellen, ob eine zweite Erkrankung vorliegt oder (2) die Entwicklung und das Fortschreiten neuroradiologischer Befunde bei einzelnen Patienten weiter zu beurteilen.

## Psychosoziale Entwicklung

### Empfehlung #21 (Expertenmeinung, +)

Kinder sollen auf psychosoziale Defizite, einschließlich Autismus-Spektrums-Störungen, Wahrnehmungsverarbeitungsstörungen, Depression und Angststörungen, mit standardisierten Fragebögen wie dem *Behavior Assessment System for Children*, 2. Ausgabe (BASC-2) auf Englisch oder einem ähnlichen Test, untersucht werden. Dieses Screening im Alter von 2 Jahren zusammen mit dem Screening auf Sprachverzögerungen durchführen (siehe Empfehlung #15) und dieses Screening mit den Entwicklungsuntersuchungen im Alter von 4-5 Jahren, 8-10 Jahren und 12-14 Jahren (siehe Empfehlung #12) zu verbinden.

### Empfehlung #22 (+)

Erwachsene für psychische Gesundheitsprobleme, mit validierten Fragebögen, screenen welche kurze Skalen für Angst und Depression beinhalten, wie die *NIH PROMIS-Fragebögen*, den *Beck Anxiety Inventory* (BAI), den *Beck Depression Inventory* (BDI) oder ähnliche Tests. Bei den ambulanten Konsultationen mit Erwachsenen ihre Wohn-, Arbeits- und Ausbildungssituation, Zufriedenheit mit sozialen Beziehungen und sexuelle Intimität zu diskutieren, und ggf. entsprechenden Spezialisten zuweisen.

### Empfehlung #23 (Expertenmeinung, ↓)

Keine routinemäßige Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL).

## Endokrinologie/Fruchtbarkeit

### Empfehlung #24 (++)

Mädchen mit Klassischer Galaktosämie sollten auf hypergonadotropen Hypogonadismus untersucht werden, wenn sie mit 12 Jahren unzureichende sekundäre Geschlechtsmerkmale erreicht haben oder wenn sie mit 14 Jahren keine regelmäßige Menstruationen haben. Das Screening sollte das Follikelstimulierende Hormon (FSH) und 17-beta-Oestradiol beinhalten.

### Empfehlung #25 (Expertenmeinung, +)

Der Zeitpunkt für den Therapiebeginn wird unter Berücksichtigung von FSH-Spiegel, Wachstum und psychosoziale Reife des einzelnen Mädchens festgelegt. Für die Pubertätsinduktion wird niedrig dosiertes Östrogen verwendet, die Dosis schrittweise erhöht. Später kombiniert mit zyklischem Progesteron für regelmäßige Menses. Wir empfehlen die Überweisung an einen pädiatrischen Endokrinologen.

### Empfehlung #26 (Expertenmeinung, +)

Wir empfehlen, das Anti-Müller-Hormon- (AMH-) und die Ovarien-Bildgebung nicht routinemäßig für die Verlaufsuntersuchungen zu verwenden, da diese die pubertäre Entwicklung oder die Fruchtbarkeit nicht verlässlich vorhersagen können.

### Empfehlung #27 (+)

Wir empfehlen keine endokrinologisch Untersuchung für Frauen mit Duarte Galaktosämie, da es keine Hinweise darauf gibt, dass bei dieser Variante die Ovarien betroffen sind.

### Empfehlung #28 (Expertenmeinung, +)

Mädchen und Frauen mit Klassischer Galaktosämie, die spontan durch die Pubertät gegangen sind und regelmäßige Menses haben, sollen jährlich auf Menstruationsstörungen, sekundäre Amenorrhö und Symptome einer primären Ovarialinsuffizienz (POI) überwacht werden. Änderungen der Menses oder POI-Symptomen sollten mit einem FSH-Spiegel im Serum evaluiert werden. Anti-Müller-Hormon-Messungen sind nicht hilfreich bei der Abschätzung des POI Risikos an sich, aber es kann hilfreich sein bei der Identifizierung von Frauen mit Risiko einer unmittelbar bevorstehenden POI, wenn es nicht messbar ist. Bildgebung mittels Becken-Ultraschall oder MRT wird nicht empfohlen, wenn diese nicht aus anderen Gründen klinisch indiziert ist.

**Empfehlung #29 (Expertenmeinung, +)**

Frauen mit hypergonadotropem Hypogonadismus oder primärer Ovarialinsuffizienz empfehlen wir medizinische Beratung bezüglich fortpflanzungsmedizinischen Optionen und Behandlung der unregelmäßigen oder ausbleibenden Menses. Die Hormonersatztherapie sollte mit dem Beginn der sekundären Amenorrhö begonnen werden, um das Risiko von Osteoporose und anderen Komplikationen der primären Ovarialinsuffizienz zu reduzieren.

**Empfehlung #30 (++)**

Wir empfehlen, Frauen, die eine Schwangerschaft wünschen, aber auf natürlichem Wege nicht schwanger wurden, oder Frauen, die zusätzliche Beratung über Behandlungen gegen Unfruchtbarkeit, z.B. Eizellenspende, wünschen, an einen Fortpflanzungsmediziner zu überweisen.

**Empfehlung #31 (Expertenmeinung, +)**

Eine Beratung über angemessene Schwangerschaftsverhütung für Frauen, die keine Schwangerschaft wünschen wird empfohlen. Während kombinierte orale oder transdermale Kontrazeptiva ausreichende Zykluskontrolle und Knochenschutz bewirken, und Hitzewallungen abschwächen können, bieten sie Frauen mit sehr hohen FSH-Spiegeln keine verlässliche Kontrazeption. Ein Intrauterinpessar scheint die höchste Sicherheit zu bringen.

**Empfehlung #32 (Expertenmeinung, +)**

Methoden zur Erhaltung der Fruchtbarkeit scheinen nicht erfolgreich. Derzeit sind die entsprechenden Techniken in der täglichen Praxis noch nicht implementiert. Wir empfehlen, dass Eingriffe zur Fruchtbarkeitskonservierung nur in Institutionen mit spezifischer Genehmigung der zuständigen Ethikkommission bei jungen präpubertären Mädchen mit klassischer Galaktosämie durchgeführt werden.

**Empfehlung #33 (+)**

Wir empfehlen keine routinemäßige endokrinologischen Kontrollen bei Männern mit klassischer Galaktosämie

***Knochengesundheit*****Empfehlung #34 (++)**

Die Knochendichte (BMD) soll mittels altersentsprechender Dualenergie-Röntgenabsorptiometrie (DXA) evaluiert werden.

**Empfehlung #35 (Expertenmeinung, +)(Konsens: 93%)**

Ein erstes BMD Screening sollte im Alter von 8-10 Jahren stattfinden. Bei reduzierter Knochendichte (Z-Score  $\leq -2,0$ ), ist eine Nachsorge nach aktuellen pädiatrischen Leitlinien für die Knochengesundheit empfohlen. Ohne Nachweis für eine reduzierte Knochendichte sollte die Wiederholung der DXA nach Abschluss der Pubertät erfolgen. Danach sollte die Untersuchung alle 5 Jahre wiederholt und eine Behandlung gemäß den FRAX Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation eingeführt werden.

**Empfehlung #36 (+)**

Wir empfehlen die Evaluation der Ernährung, Optimierung der Kalziumaufnahme, Kontrolle und ggf. Vitamin D Supplementierung, des Hormonstatus und Hormonersatztherapie, sowie regelmäßige Bewegung. Orthopädischen Problemen und klinisch signifikante Frakturen sollten bei allen Patienten mit klassischer Galaktosämie erhoben werden. Ergänzung von Vitamin K könnte von Vorteil sein, wenn es mit einer ausreichenden Aufnahme von Kalzium und Vitamin D kombiniert wird, aber derzeit gibt es keine genügenden Beweise, um die routinemäßige Gebrauch von Vitamin K zu empfehlen.

**Empfehlung #37 (Expertenmeinung, +)**

Gegenwärtig gibt es nicht genügend Evidenz, um die routinemäßige Bestimmung von Knochenumsatzmarkern bei Patienten mit klassischer Galaktosämie zu rechtfertigen.

## **Katarakte**

### **Empfehlung #38 (++)**

Alle Patienten sollen zum Zeitpunkt der Diagnose zum Ausschluss eines Kataraktes an einen Augenarzt überwiesen werden.

### **Empfehlung #39 (+)**

Wir empfehlen eine augenärztliche Nachfolgeuntersuchung für Patienten mit einem Katarakt, bis es vollständig verschwunden ist.

### **Empfehlung #40 (+)**

Wir empfehlen die Durchführung eines ophthalmologischen Screenings bei allen Patienten, die sich nicht an die Diät halten

.

Übersetzung: Alexandra Nuoffer – Durchgesehen: Sabine Scholl-Bürgi, Matthias Gautschi