

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

## Worum es sich handelt

Eine Zusammenfassung der Leitlinie für die Diagnose, Behandlung und Verlaufsuntersuchungen von Patienten mit Klassischer Galaktosämie (CG), weltweit anwendbar, soweit möglich evidenzbasiert, im Übrigen auf Expertenmeinung abgestützt.

## Zielgruppe dieser Leitlinie

Ärztinnen und Ärzte, Ernährungsberaterinnen, Psychologen, Logopädinnen und andere Mitglieder des interdisziplinären Teams, das in die Betreuung von Patienten mit CG involviert ist.

## Graduierung der Empfehlungen

Jeder Empfehlung wurde eine Empfehlungsstärke zugeordnet, welche bei der Empfehlung aufgeführt wird: Starke Empfehlung: ++, Empfehlung nach eigenem Ermessen: +. 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 Hintergrund-Informationen, den weiteren Zusammenhang und zusätzliche 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 in den vordefinierten Gebieten 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 (+)

Kliniker sollten die Diagnose einer CG mittels Messung der GALT Enzymaktivität (nicht vorhanden oder deutlich vermindert) in den roten Blutzellen und/oder einer GALT Genanalyse bestätigen. Es genügt, die Diagnose nur mit einer Genanalyse zu bestätigen, vorausgesetzt, dass die nachgewiesenen Mutationen als Krankheit-verursachend 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 Mutation sind.

### Empfehlung #2 (Expertenmeinung, +)

Kliniker sollten Patienten mit einer GALT-Aktivität unter 10% in roten Blutzellen und/oder pathologischen Mutationen auf beiden Allelen des GALT Gens, inklusive p.S135L, mit einer Galaktose eingeschränkten Diät behandeln. Es gibt nicht genügend Evidenz, um abschließend zu entscheiden, ob Patienten mit einer GALT Aktivität von 10-15% in roten Blutzellen behandelt werden sollen oder nicht.

### Empfehlung #3 (Expertenmeinung, +)

Wir empfehlen, Patienten mit einer Duarte Variante nicht zu behandeln.

## Diät

### Empfehlung #4 (++)

Kliniker sollten sofort mit einer Galaktose-armen Diät (e. g. Soja basiert, Casein Hydrolysat oder Elementarsäuglingsmilch) beginnen wenn der Verdacht auf eine CG besteht, auch wenn die Bestätigung der Diagnose noch aussteht.

### Empfehlung #5 (Expertenmeinung, +)

Wir empfehlen für die Patienten mit einer CG eine lebenslange, Galaktose-arme Diät, welche einzig das Vorkommen von Laktose und Galaktose aus Milchprodukten ausschließt, aber Galaktose von milchfreien Quellen zulässt, deren Menge vernachlässigbar ist. Innerhalb dieser Definition akzeptieren wir auch kleine Mengen von Galaktose in bestimmten ausgereiften Käsen und Kaseinaten (Milcheiweiss). Aktuell gibt es ungenügende Evidenz für eine altersabhängige Empfehlung der Menge an erlaubter Galaktose-Zufuhr.

### Empfehlung #6 (+)

Wir empfehlen, jegliche Menge und Art von Früchten, Gemüse, Hülsenfrüchte, nicht-fermentierte Soja-basierte Produkte, Hartkäse (mit einem Galaktose-Gehalt <25mg/100g), und die Lebensmittelzusatzstoffe Natrium oder Calcium Kaseinate in der Diät für CG zu erlauben. Obwohl höher im Galaktose-Gehalt, können alle fermentierten Soja-basierten Produkte in kleinen Mengen, in der Diät verwendet werden.

### Empfehlung #7 (+)

Wir empfehlen eine jährliche Evaluation der Kalzium und Vitamin D Zufuhr und die Bestimmung des Plasmaspiegels von 25-OH-Vitamin D. Sowohl Kalzium als auch Vitamin D sollten nach den altersspezifischen Empfehlungen für die allgemeine Bevölkerung substituiert werden.

## Biochemische Verlaufskontrollen

### Empfehlung #8 (++)

Im ersten Lebensjahr sollten Kliniker die Gal-1-P Spiegel in den roten Blutzellen bei Diagnose, sowie 3 und 9 Monaten nach Einführung der Diät bestimmen.

### Empfehlung #9 (Expertenmeinung, +)

Wir empfehlen den Gal-1-P Spiegel nach dem ersten Lebensjahr jährlich zu messen bis eine individuelle Basislinie erreicht wurde.

### Empfehlung #10 (Expertenmeinung, +)

Wir empfehlen den Gal-1-P Spiegel im Falle einer Zunahme der Galaktose-Zufuhr und Verdacht auf Intoxikation zu messen.

### Empfehlung #11 (Expertenmeinung, +)

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

## Langzeitkomplikationen

### Kognitive Entwicklung

#### Empfehlung #12 (++)

Kliniker sollten Patienten zur Testung von Entwicklungsquotienten (EQ) und Intelligenz Quotienten (IQ) weiterweisen, um eine gut validierte Beurteilung der Entwicklung und kognitiven Fähigkeiten zu erhalten. Untersuchungen sollten mindestens wie folgt durchgeführt werden:

Alter 2-3 Jahre:

Evaluation der frühen Sprach- und motorischen Entwicklung um eine frühe Intervention zu gewährleisten mittels standardisierten Testinstrumenten 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 Fragen.

(Erwägen Sie, diese Untersuchungen mit logopädische Abklärungen, Empfehlung #15, und psychosozialem Entwicklungs-Screening, Empfehlung #21, zu verbinden)

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

Um das Funktionsniveau abzuschätzen, wenn formelle Tests nicht möglich sind oder für Zwischenevaluationen, empfehlen wir die Benutzung eines validierten Eltern- / Informanten-Fragebogens wie den *Adaptive Behavior Assessment System Fragebogen* (ABAS) oder ein ähnliches Instrument.

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

Wir empfehlen die klinische Beurteilung der Exekutivfunktionen, wenn möglich, mit besonderer Aufmerksamkeit auf Verarbeitungsgeschwindigkeit und visuell räumliches Verständnis. 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 CG sollten auf Sprachverzögerung im Alter von 7-12 Monaten, 2 Jahren, 3 Jahren, und 5 Jahren untersucht werden (in Verbindung mit dem Screening für kognitive Störungen, Empfehlung #12). Bei Kindern, die eine verzögerte oder grenzwertige Sprachentwicklung zeigen, sollten vollständige Untersuchungen durchgeführt werden.

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

Wir empfehlen, dass eine Evaluation der Sprachentwicklung Folgendes beinhaltet: ein Hörscreening, eine kurze Einschätzung der vorsprachlichen Kommunikation (<2 Jahre), der expressiven rezeptiven und pragmatischen Sprachnutzung, eine Struktur-Funktionsprüfung, Beobachtung der Sprachmotorik (Atmung, Klang, Stimme, Artikulation) und Sprachverständlichkeit bei allen Kindern, welche die altersgerechten Meilensteine nicht erreichen. Wenn eine Störung vermutet wird, empfehlen wir zusätzlich eine neuropsychologische Beurteilung.

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

Für Kinder, die keine altersentsprechende Sprachentwicklung haben, empfehlen wir eine Sprachtherapie gemäß den Richtlinien für die Allgemeinbevölkerung. Die Therapie sollte bereits während des ersten Lebensjahres beginnen und das Vorzeigen und die Erlernen von Kommunikation mittels Gesten beinhalten, um die Entwicklung der Säuglings- und Kleinkindsprache zu fördern. Spiel-basiertes 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 (++)**

Kliniker sollten Patienten mit CG ab dem Alter von 2-3 Jahren klinisch auf neurologische Komplikationen untersuchen. Das Screening sollte die Untersuchung bezüglich Ataxie, Tremor, Dysmetrie und Dystonie umfassen. Wenn ein bestimmtes neurologisches Defizit festgestellt wird, sollte dessen Progression mit einer dafür geeigneten Skala überwacht werden. Erwachsene Patienten sollten einmal jährlich untersucht und ggf. die Progression dokumentiert werden. Pädiatrische Patienten sollten häufiger (alle 6 Monate) kontrolliert werden, um potenziell behandelbare neurologische Probleme zu identifizieren.

### **Empfehlung #19**

Wir empfehlen, Patienten oder Betreuer bei jeder Untersuchung bezüglich neu aufgetretenen Anfällen und anfallsähnliche Vorkommnisse zu befragen und bei Bedarf ein EEG durchzuführen.

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

Wir empfehlen keine routinemäßige Bildgebung von Gehirn und Rückenmark im Rahmen der Verlaufsuntersuchungen von Patienten mit CG.

Bei den Patienten mit signifikanten oder progredienten neurologischen Symptomen kann die Bildgebung gerechtfertigt sein, 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, +)

Wir empfehlen, Kinder auf psychosoziale Defizite, einschließlich Autismus-Spektrum-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, zu untersuchen. Wir empfehlen, dieses Screening im Alter von 2 Jahren zusammen mit dem Screening auf Sprachverzögerungen durchzuführen (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 (+)

Wir empfehlen Erwachsenen für psychische Gesundheitsprobleme zu screenen, mit validierten Fragebögen, 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. Zudem empfehlen wir, anlässlich der ambulanten Konsultationen mit Erwachsenen ihre Wohn-, Arbeits- und Ausbildungssituation, Zufriedenheit mit sozialen Beziehungen und sexuelle Intimität zu diskutieren, und ggf. entsprechenden Spezialisten zuzuweisen.

### Erklärung #23 (Expertenmeinung, ↓)

Wir empfehlen keine routinemäßige Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL).

## Endokrinologie/Fruchtbarkeit

### Empfehlung #24 (++)

Mädchen mit CG 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, +)

Zur Festlegung des Zeitpunktes für den Therapiebeginn empfehlen wir, FSH-Spiegel, Wachstum und psychosoziale Reife des einzelnen Mädchens zu beachten. Für die Pubertätsinduktion wird ein niedrig dosiertes Östrogen verwendet, mit schrittweiser Erhöhung der Dosen. Später kombiniert mit zyklischem Progesteron für regelmäßige Menses. Wir empfehlen, die Überweisung an einen pädiatrischen Endokrinologen zu erwägen.

### Empfehlung #26 (Expertenmeinung, +)

Wir empfehlen, Anti-Müller-Hormon- (AMH-) und 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 endokrinologische Nachuntersuchungen für Duarte Galaktosämie, da es keine Hinweise darauf gibt, dass die Ovarien betroffen sind.

### Empfehlung #28 (Expertenmeinung, +)

Wir empfehlen, dass Mädchen und Frauen mit CG, die spontan durch die Pubertät gegangen sind und regelmäßige Menses haben, jährlich auf Menstruationsstörungen, sekundäre Amenorrhö und Symptome einer primären Ovarialinsuffizienz (POI) überwacht werden sollten. 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 nicht aus anderen Gründen klinisch indiziert.

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

Wir empfehlen, dass Frauen mit hypergonadotropem Hypogonadismus oder primärer Ovarialinsuffizienz bezüglich fortpflanzungsmedizinischen Optionen und Behandlung der unregelmäßigen oder ausbleibenden Menses beraten und unterstützt werden. 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 eine Überweisung an einen Fortpflanzungsmediziner für Frauen, die eine Schwangerschaft wünschen, aber auf natürlichem Wege nicht schwanger wurden, oder für Frauen, die zusätzliche Beratung über Behandlungen gegen Unfruchtbarkeit, z.B. Oozytenspende, wünschen.

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

Wir empfehlen eine Beratung über angemessene Schwangerschaftsverhütung für Frauen, die keine Schwangerschaft wünschen. Während kombinierte orale oder transdermale Kontrazeptiva ausreichende Zykluskontrolle, Knochenschutz bewirken und Hitzewallungen abschwächen können, bieten sie Frauen mit sehr hohen FSH-Spiegeln keine verlässliche Kontrazeption. Ein Intrauterinpeessar 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 CG durchgeführt werden.

### **Empfehlung #33 (+)**

Wir empfehlen keine routinemäßige endokrinologischen Kontrollen bei Männern mit CG.

## ***Knochengesundheit***

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

Kliniker sollten die Knochendichte (BMD) mittels altersentsprechender Dualenergie-Röntgenabsorptiometrie (DXA) evaluieren.

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

Wir empfehlen eine erstes BMD Screening im Alter von 8-10 Jahren. Bei Nachweis einer reduzierten Knochendichte (Z-Score  $\leq -2,0$ ), ist eine Nachsorge nach aktuellen pädiatrischen Leitlinien für Knochengesundheit empfohlen. Ohne Nachweis für eine reduzierte Knochendichte empfehlen wir die Wiederholung der DXA nach Abschluss der Pubertät. Wir empfehlen, die Untersuchung alle 5 Jahre zu wiederholen und eine Behandlung gemäß den WHO FRAX Empfehlungen einzuführen.

### **Empfehlung #36 (+)**

Wir empfehlen eine umfassende diätetische Evaluation, bei Bedarf Optimierung der Kalziumaufnahme, Überwachung und ggf. Vitamin D Supplementierung, Evaluation des Hormonstatus und Hormonersatztherapie, sowie eine regelmäßige Bewegung, Erhebung von orthopädischen Problemen und klinisch signifikanten Frakturen bei allen Patienten mit CG. 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 CG zu rechtfertigen.

## **Katarakte**

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

Kliniker sollten alle Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose an einen Augenarzt zum Ausschluss eines Kataraktes verweisen.

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

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

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

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

.