

Patiëntenversie

# De aanbevelingen van de 'Internationale richtlijn voor vervolg van klassieke galactosemie: diagnose, behandeling en follow-up'

Het Galactosemie Netwerk (GalNet)

Lindsey Welling, Laurie E Bernstein, Gerard T Berry, Alberto Burlina, Francois Eyskens, Matthias Gautschi, Stephanie Grunewald, 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 Van Calcar, Susan E Waisbren, Annet M Bosch

# Aanbevelingen

## Diagnose

### Aanbeveling #1

We adviseren artsen de diagnose klassieke galactosemie te bevestigen door:

- Meting van de activiteit van het GALT enzym in rode bloedcellen (afwezig of sterk verlaagde activiteit); en/of
- Twee fouten in het erfelijk materiaal (DNA) aan te tonen (genetische analyse), waarvan eerder is aangetoond dat ze passen bij klassieke galactosemie en die ook beide bij 1 van de ouders aanwezig zijn.

### Aanbeveling #2

We adviseren artsen om patiënten met een restactiviteit van het GALT enzym (in rode bloedcellen) van minder dan 10%, en/of 2 fouten in het erfelijk materiaal die beschreven zijn als passend bij klassieke galactosemie, te behandelen met een galactosebeperkt dieet. Er is niet voldoende bewijs om advies te geven over het wel of niet behandelen van personen met een restactiviteit van het GALT enzym van 10-15%.

### Aanbeveling #3

Wij adviseren om patiënten met de Duarte variant van galactosemie niet te behandelen.

## Dieet

### Aanbeveling #4

We adviseren artsen om onmiddellijk een galactosebeperkt dieet voor te schrijven (lactosevrije, sterk galactosebeperkte zuigelingenvoeding) aan kinderen bij wie klassieke galactosemie wordt vermoed, zonder eerst de diagnose af te wachten.

### Aanbeveling #5

Wij adviseren om patiënten met klassieke galactosemie te behandelen met een levenslang galactosebeperkt dieet, waarin lactose en galactose uit melkproducten volledig worden vermeden, maar waarin galactose uit andere bronnen (zoals groente en fruit) is toegestaan. Daarmee wordt geaccepteerd dat de kleine hoeveelheden galactose uit specifieke gerijpte kazen en caseïnaten worden ingenomen. Op dit moment is er onvoldoende informatie om per leeftijd een advies te geven over de precieze hoeveelheid galactose die is toegestaan in het dieet.

### Aanbeveling #6

Wij adviseren om elke soort en hoeveelheid fruit, groenten, peulvruchten, ongefermenteerde sojaproducten, gerijpte kaas (die <25mg/100 gram galactose bevat) en de smaakversterkers natrium- en calciumcaseïnaat, toe te staan in het dieet voor klassieke galactosemie. Alle gefermenteerde sojaproducten (zoals sojasaus) kunnen worden toegestaan in het dieet, als ze worden gebruikt bij de maaltijd in kleine hoeveelheden.

### Aanbeveling #7

Wij adviseren een jaarlijkse evaluatie van inname van calcium en vitamine D, en meting van vitamine D in het bloed. Zowel calcium als vitamine D moeten zo nodig worden aangevuld, zoals wordt geadviseerd in de leeftijdsspecifieke aanbevelingen die gelden voor de algehele bevolking.

## Biochemische follow-up

### Aanbeveling #8

Wij adviseren in het eerste levensjaar galactose-1-fosfaat in bloed te laten bepalen op het moment van diagnose, en na drie en negen maanden na start van het dieet.

### Aanbeveling #9

Wij adviseren om het galactose-1-fosfaat in bloed ná het eerste levensjaar jaarlijks te bepalen, totdat patiënten een persoonlijke stabiele waarde hebben bereikt.

### Aanbeveling #10

Wij adviseren om het galactose-1-fosfaat in bloed te bepalen in het geval er zorgen zijn over het dieet en er wellicht te veel galactose is ingenomen.

### Aanbeveling #11

Herhaaldelijk metingen van galactitol in bloed of urine zijn niet erg zinvol.

## Mentale ontwikkeling

### Aanbeveling #12

Wij adviseren artsen om patiënten te verwijzen voor het testen van het ontwikkelingsquotient (DQ) en intelligentie quotiënt (IQ), om een goed beeld te krijgen van de ontwikkeling en mentale vermogens. Deze tests zouden minimaal op de volgende momenten moeten plaatsvinden:

Leeftijd 2-3 jaar: om vroege taal-/spraakontwikkeling en motorische ontwikkeling te onderzoeken om zo nodig op tijd hulp in te schakelen.

Leeftijd 4-5 jaar: om te onderzoeken of het kind klaar is om naar school te gaan en of er ergotherapie of logopedie geïndiceerd zijn.

Leeftijd 8-10 jaar: om de mentale ontwikkeling te onderzoeken, specifieke sterke en zwakke punten, en of speciale ondersteuning nodig is.

Leeftijd 12-14 jaar: als op leeftijd 8-10 jaar.

Leeftijd 15 jaar en ouder: zo nodig.

### Aanbeveling #13

Om toch een indruk te krijgen van het mentale functioneren als een dergelijke gestandaardiseerde test niet mogelijk is, of als er reden is om aanvullend te testen, adviseren wij om hiervoor een vragenlijst te gebruiken.

### Aanbeveling #14

Wij adviseren een evaluatie van de executieve functies, als dat in het behandelende ziekenhuis mogelijk is, met specifieke aandacht voor verwerkingssnelheid en visuele-spatiële aandacht op de leeftijd van 8-10 jaar, 12-14 jaar en op jong volwassen leeftijd.

## Spraak en Taal

### Aanbeveling #15

Wij adviseren alle kinderen te screenen op spraak-/taalachterstand op de leeftijd van 7-12 maanden, 2 jaar, 3 jaar, en 5 jaar. Als kinderen een trage spraak-/taalontwikkeling hebben, moeten volledige evaluaties worden uitgevoerd.

### Aanbeveling #16

Wij adviseren om bij alle kinderen die de bij de leeftijd behorende mijlpalen voor spraak/taal niet hebben behaald, de volgende onderzoeken uit te voeren: spraak-/taalonderzoek inclusief gehooronderzoek, een korte evaluatie van prelinguïstische communicatie (<2 jaar) en gebruik van expressieve, receptieve en pragmatische taal, structureel-functioneel onderzoek, motoriek (observatie van ademhaling, resonantie, stem, articulatie), en taalbegrip.

### Aanbeveling #17

Voor kinderen die de bij de leeftijd behorende mijlpalen voor spraak/taal niet hebben behaald, adviseren wij behandeling volgens de richtlijnen voor taal-, spraak- en stemstoornissen die gelden voor de algehele bevolking. Wij adviseren een therapie te starten in het eerste levensjaar, die training van communicatie met gebaren omvat, om zo de spraakontwikkeling van deze kinderen te verbeteren. Spelenderwijs oefenen is aanbevolen in het tweede levensjaar. Individuele spraaktherapie, gericht op herhaling van een klein aantal doelen, wordt geadviseerd te starten in het tweede levensjaar en moet zo nodig worden voortgezet gedurende de jaren op de peuter- en kleuterschool. Problemen met de ademhaling, fonatie en resonantie moeten ook worden behandeld.

## Neurologische complicaties

### Aanbeveling #18

We adviseren artsen om patiënten met klassieke galactosemie te screenen op neurologische problemen, door onderzoek in de spreekkamer bij poliklinische controle op de leeftijd van 2-3 jaar. Deze screening moet onderzoek naar aansturing, problemen in de spierspanning en trillingen inhouden. Als een specifiek neurologisch probleem is vastgesteld, moet dit probleem over de tijd worden vervolgd. We adviseren volwassenen jaarlijks te vervolgen om eventuele toename van de klachten te onderzoeken. Kinderen kunnen vaker worden onderzocht om zo eventuele behandelbare neurologische problemen op te sporen.

### Aanbeveling #19

Wij adviseren artsen om patiënten en ouders elk bezoek te vragen naar tekenen van epilepsie, en om een EEG (hersensfilmpje) te verrichten als daar aanwijzingen voor zijn.

### Aanbeveling #20

Wij adviseren om niet standaard een scan te maken van hersenen en ruggenmerg. Een scan kan nodig zijn bij patiënten met neurologische afwijkingen of symptomen die ernstig zijn of erger zijn geworden in de tijd, om 1) te bepalen of er een bijkomend probleem is naast galactosemie en 2) om de ernst van de afwijkingen en toename van de afwijkingen op de scan vast te stellen.

## Psychosociale ontwikkeling

### Aanbeveling #21

Wij adviseren om kinderen te screenen op sociale en psychische problemen, inclusief autisme-achtige problemen, depressie en angsten, door middel van vragenlijsten. Wij adviseren om deze screening uit te voeren op de leeftijd van 2 jaar 4-5 jaar, 8-10 jaar en 12-14 jaar.

### Aanbeveling #22

Wij adviseren om volwassenen te screenen op problemen met de geestelijke gezondheid, door middel van vragenlijsten die een beeld geven van angsten en depressie. Wij adviseren om met volwassenen de leefsituatie, werk- en schoolsituatie, tevredenheid over sociale relaties en seksuele intimiteit te bespreken tijdens poliklinische bezoeken, en om patiënten te verwijzen voor verdere professionele hulp als nodig.

### Aanbeveling #23

Wij adviseren om niet standaard kwaliteit van leven onderzoek uit te voeren.

## Endocrinologie en Fertiliteit (vruchtbaarheid)

### Aanbeveling #24

Wij adviseren om meisjes met klassieke galactosemie te onderzoeken op eierstokfalen vanaf de leeftijd van 12 jaar, als zij onvoldoende geslachtskenmerken hebben ontwikkeld (zoals borstontwikkeling), of als ze op de leeftijd van 14 jaar geen regelmatige menstruaties hebben.

### Aanbeveling #25

Wij adviseren om de leeftijd waarop eventuele hormoonbehandeling wordt gestart, per patiënte te bepalen op basis van de waarde van het follikel stimulerend hormoon (FSH), de groei, en de mentale rijpheid. Voor het op gang brengen van de puberteit wordt een lage dosering oestrogeen geadviseerd, waarbij de dosering stapsgewijs wordt opgehoogd, en daarna wordt gecombineerd met progesteron voor regelmatige onttrekkingsbloedingen.

### Aanbeveling #26

Wij adviseren om de laboratoriumbepaling AMH (anti-Müllerian hormoon), en echo of scan van de eierstokken, niet standaard te gebruiken bij de controle van patiënten, omdat niet aangetoond is dat dit goede voorspellers zijn van de puberteitsontwikkeling en vruchtbaarheid.

### Aanbeveling #27

Wij adviseren om bij mensen met Duarte galactosemie geen hormoononderzoek te doen, omdat er geen bewijs is dat er problemen zijn met de eierstokken.

### Aanbeveling #28

Wij adviseren om meisjes en vrouwen met klassieke galactosemie, die in de puberteit zijn en regelmatige menstruaties hebben, jaarlijks te vervolgen voor afwijkingen in de menstruaties (zoals plots niet meer menstrueren), en aanwijzingen voor eierstokfalen. Veranderingen in de menstruaties of tekenen van eierstokfalen moeten worden onderzocht door middel van bepaling van follikel stimulerend hormoon. Bepaling van anti-Müllerian hormoon is niet zinvol voor het vaststellen van welke vrouwen eierstokfalen krijgen, maar kan helpen bij het vaststellen welke vrouwen tekenen hebben van eierstokfalen, zonder dat daar al symptomen van zijn. Beeldvorming met echo of MRI van het bekken wordt niet aan aanbevolen, tenzij er een specifieke reden voor is.

### **Aanbeveling #29**

Wij adviseren om vrouwen met (beginnend) eierstokfalen counseling (begeleiding) aan te bieden met betrekking tot hun opties qua voortplanting en management van de onregelmatige of afwezige menstruaties. Extra hormonen moeten worden voorgeschreven op het moment dat de menstruaties plots stoppen, om het risico op botontkalking, en andere mogelijke complicaties van eierstokfalen, te verkleinen.

### **Aanbeveling #30**

Wij adviseren artsen om te overwegen om vrouwen met een zwangerschapswens, bij wie het nog niet gelukt is zwanger te worden of die meer informatie willen over vruchtbaarheidsbehandelingen (inclusief eiceldonatie) willen, te verwijzen naar een vruchtbaarheidsspecialist.

### **Aanbeveling #31**

Wij adviseren om vrouwen die geen zwangerschapswens hebben informatie te geven over goede anticonceptie (methoden om zwangerschap te voorkomen). Pleisters met hormonen en hormoonpillen kunnen de menstruatie reguleren, de botten beschermen en opvliegers verminderen, maar zijn niet altijd betrouwbaar om zwangerschap te voorkomen bij vrouwen met erg verhoogde waarden van follikel stimulerend hormoon. Een spiraal is erg betrouwbaar om zwangerschap te voorkomen.

### **Aanbeveling #32**

Technieken om de vruchtbaarheid te behouden (door middel van o.a. invriezen van eicellen) zijn momenteel nog geen alledaagse praktijk. Wij adviseren om deze methoden alleen aan te bieden aan meisjes met klassieke galactosemie, op een jonge leeftijd vóór de puberteit, als daarvoor toestemming is van een Medisch Ethische Toetsingscommissie.

### **Aanbeveling #33**

Wij adviseren geen standaard hormoononderzoek en vruchtbaarheidsonderzoek te doen bij mannen met klassieke galactosemie.

## **Botgezondheid**

### **Aanbeveling #34**

Wij adviseren bij patiënten met klassieke galactosemie de botmineraaldichtheid (BMD) te laten onderzoeken met een DEXA scan.

### **Aanbeveling #35**

Wij adviseren botdichtheidsonderzoek vanaf een leeftijd van 8-10 jaar. Als er een verlaagde botdichtheidsscore is gevonden ( $Z$ -score  $\leq -2.0$ ), wordt vervolg daarvan volgens actuele richtlijnen voor botgezondheid voor kinderen geadviseerd.

### **Aanbeveling #36**

Wij adviseren een uitgebreide evaluatie van het dieet, met voorschrijven van extra calcium en vitamine D als nodig. Daarnaast is regelmatige lichaamsbeweging van belang, en bij vrouwen goede evaluatie van de hormoonstatus, en zo nodig extra hormoontoediening. Skeletproblemen en botbreuken moeten in kaart worden gebracht. Als vitamine D en calcium voldoende worden ingenomen en de botmineraaldichtheid verlaagd is, zouden vitamine K druppels mogelijk extra bescherming van de botten geven, maar daar is momenteel nog onvoldoende bewijs voor en dit wordt nu dus niet geadviseerd.

### **Aanbeveling #37**

Er is op dit moment niet voldoende bewijs om bij patiënten met klassieke galactosemie standaard bloedwaarden van de bothuishouding te meten.

## Cataract

### **Aanbeveling #38**

We adviseren artsen om ten tijde van de diagnose klassieke galactosemie alle patiënten te verwijzen naar de oogarts, voor evaluatie van eventueel cataract (staar).

### **Aanbeveling #39**

Wij adviseren oogheelkundig vervolgonderzoek van patiënten bij wie cataract is vastgesteld bij de diagnose klassieke galactosemie, tot het moment dat de cataract volledig is verdwenen.

### **Aanbeveling #40**

Wij adviseren oogheelkundig onderzoek uit te voeren bij patiënten die zich niet hebben gehouden aan het voorgeschreven dieet.