

Meditsiinilise tõendus põhise hinnang

Teenuse nimetus	Toitumisterapeudi nõustamine pärilike haiguste korral eriarsti suunamisel
Taotluse number	

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks: pärilike haiguste korral rakendatava eridieedi määramine ja selle korrektse läbiviimise jälgimine.

Taotluses toodud andmed pärilike ainevahetushaiguste esinemuse kohta vastsündinutel põhinevad Saksamaal 1999-2009 läbi viidud suuremahulise sõeltestimise programmi andmetel, kus testiti kokku rohkem kui 1 miljoni vastsündinut (1). Testitavate haiguste arv vastava ajaperioodi jooksul varieerus (uuringu esimesel perioodil oli testitavaid haigusi oluliselt rohkem), kuid kõiki vastsündinuid uuriti vähemalt 12 päriliku ainevahetushaiguse suhtes ning tuvastati kokku 373 haigusjuhtu (sagedus 1:2907). Samuti on toodud Austraalia, Saksamaa ja USA sõeltestimisprogrammide koondandmed pärilike rasvhapete oksüdatsiooni defektide (FAO) kohta, mille alusel nende esinemus on ligikaudu 1:9300 (2).

Hetkel puuduvad andmed, milline on pärilike ainevahetushaiguste täpne esinemissagedus Eestis, sest **laiendatud vastsündinute sõeltestimisprogramm** 18 päriliku ravitava ainevahetushaiguse suhtes on Eestis kasutusel alates 2015. aasta algusest. Seni on teada, et igal aastal on Eestis sündinud 1-3 fenüülketonuuriaga (FKU) last. Mujal läbi viidud uuringute alusel on võimalik kalkuleerida, et Eestis võiks igal aastal sündida 4-6 päriliku ainevahetushaigusega last aastas, kelle haigus diagnoositakse tänu laiendatud sõeltestimisprogrammile (arvestusega keskmiselt 1 juhtum 2900 elussünni kohta).

Lisaks on taotluses toodud andmed ka selliste eridieeti vajavate pärilike ainevahetushaiguste kohta, mille suhtes küll vastsündinuid Eestis ei sõeltestita, kuid on teada, et Eestis on neid haigusi põdevaid patsiente: taotluses on toodud andmed kokku 30 selliseid haigusi põdeva patsiendi kohta. Eridieeti ning kaloraaži jälgimist rakendatakse ka mõnede teiste pärilike haiguste korral: näiteks Prader-Willi sündroom (3) ja Downi sündroom (4). Lisaks on taotluses nimetatud, et Eestis on teada 14 mitokondriaalset haigust põdevat patsienti.

Eridieeti vajavate pärilike ainevahetushaiguste korral eridieedi määramine ja selle korrektse läbiviimise jälgimine on igati asjakohane ja Eesti oludes põhjendatud näidustus. Toitumisterapeut/dietoloog jälgiks nende patsientide igapäevast toidusedelit: korrigeeriks toidusedelit nii, et oleks välditud kahjulike metaboliitide kuhjumine organismis, soovitaks eritoite ja kindlate toitute eliminatsioone, hindaks toitainete ja kaloraaži vastavust individuaalsetele vajadustele, kasutades selleks vastavaid arvutiprogramme.

2. Tõendus põhise

2.1. kliiniliste uuringute järgi.

2015. a aprillikuu jooksul läbi viidud Pubmedi andmebaasi otsingutes ei leidnud ühtegi randomiseeritud kontrollitud uuringut, kus oleks hinnatud toitumisterapeudi nõustamise tõhusust kaasasündinud ainevahetushaigustega või mitokondriaalsete haigustega patsientide ravis.

Otsistrateegia "Nutritionists"[Mesh] AND "Nutritional and Metabolic Diseases"[Mesh] AND (inborn[All Fields] OR inherited[All Fields]) ei andnud mitte ühtegi vastet.

Otsistrateegia "Nutritional and Metabolic Diseases"[Mesh] AND (("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[All Fields]) OR "dietary treatment"[All Fields]) AND (inborn[All Fields] OR inherited[All Fields]) AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) andis kokku 56 vastet, kuid taotluse eesmärgile vastavaid kliinilisi uuringuid nende hulgas ei ole.

Otsistrateegia "Nutritionists"[Mesh] AND "Mitochondrial Diseases"[Mesh] ei andnud mitte ühtegi vastet.

Märkus: Pubmedi andmebaasi MeSH termin *nutritionist* võtab sünonüümidena arvesse järgmised ka otsisõnad: *nutritionists, dieticians, dietician, dietitians, dietitian*.

Küll aga on publitseeritud mitmete küsitluste tulemusi ning konsensusseisukohti, milles on toetavaid andmeid, et keskustes, kus ravitakse kaasasündinud ainevahetushaigustega patsiente, peaks töötama toitumisterapeut/dietoloog. Ülevaade nendest publikatsioonidest on toodud allolevas tabelis. Kuna tegemist ei ole randomiseeritud kliiniliste uuringutega, siis tuleb nende uuringute kvaliteeti hinnata D-kategooriasse kuuluvaks ning ei ole võimalik kasutada Cochrane'i koostööorganisatsiooni instrumente ega muid kliiniliste uuringute hindamise instrumente nende uuringute kvaliteedi hindamiseks. Mitokondriaalsete haiguste ravi kohta on publitseeritud Cochrane'i koostööorganisatsiooni süstemaatiline ülevaade (5).

N r	Uuringu autorite nimed	Uuringu kvaliteet ¹	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloolumus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati, tulemusnäitaja järelused	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati ning tulemusnäitaja	Alternatiiv, millega võrreldi, tulemusnäitaja	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Blau, Bélange r- Quintana et al. (6)	D. Küsitlus 23 Euroopa riigis FKU ravi kohta	Küsitlus viidi läbi 165 FKU ravikeskuses kokku 243 spetsialisti hulgas. Keskustes ravil olevaid FKU patsiente ligi 15 000.	Fenüülketon uuriaga patsientide jälgimine ja ravi	94,1% keskustes töötab lisaks arstile dietoloog või nutritsionist; vajalik on ühtne ravijuhis EL-s FKU raviks.	Pakutavate teenuste sagedus.	Ei ole	2008. a, publitseeritud 2010. a
2	Ahring Bélange r- Quintana	D Arvamusartikkel (<i>opinion paper</i>),	10 riigi FKU ravikeskusi esindavad spetsialistid	Fenüülketon uuriaga patsientide dieetravi	Dietoloogide/nutritsionistide ettevalmistus, roll ja vastustus ravi	FKU keskuste poolt pakutavate	Ei ole	2008.a, publitseeritud 2009. a

¹ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

	<i>a et al.</i> (7)	kus on toodud andmed küsitlusest, mis viidi läbi European Nutritionist Expert Panel koosolekul 10 Euroopa Liidu riigi esindajate hulgas, kes töötavad FKU ravikeskustes	paneelis (European Nutritionist Expert Panel): arstid, dietoloogid, toitumisterapeutid		määramisel varieerus laialt erinevate keskuste vahel.	teenuste ja soovitude kirjeldus.		
3	<i>Hagedorn Berkel et al.</i> (8)	D. Konsensusdokument FKU diagnoosimise ja ravi parimate praktikate kohta, koostatud Euroopa FKU patsientide ja pereliikmete assotsiatsioonitöögrupi poolt (<i>European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders</i>)	Töörühm esindas 15 EL riiki	Fenüülketonuuriga patsientide jälgimine ja ravi	Vajalik FKU juhise välja töötamine, kus kirjeldatakse minimaalsed nõuded adekvaatseks FKU raviks Euroopa Liidus. Multidistsiplinaarses meeskonnas on võtmeroll dietoloogil/nutritsionistil.	FKU keskuste poolt pakutavate teenuste ja soovitude kirjeldus.	Ei ole	2012.a, publitseeritud 2013. a.
4	<i>Aguiar, Ahring et al.</i> (9)	D. Küsitlus 18 Euroopa riigis ja Türgis FKU raviga tegelevate dietoloogide hulgas	Kokku 63 dietoloogi	Fenüülketonuuriga patsientide dieetravi	Dietoloogide soovitatavad valgukogused dieedis varieerusid märkimisväärselt.	Dietoloogide dieedisoovitused.	Ei ole	2013. a, publitseeritud 2015. a
5	<i>Van Calcar, Bernstein et al.</i> (10)	D. USA galaktoseemia assotsiatsiooni poolt finantseeritud uuring GAL ravi kohta: asjakohase kirjanduse ülevaade ja e-küsitlus erialaseltsi listserveri kaudu	Kokku 138 dietoloogi	Galaktoseemiaga patsientide dieetravi	Ühtsete standardsete GAL dieetravi juhiste väljatöötamine metaboolsete haigustega tegelevatele dietoloogidele või toitumisterapeutidele igapäevaseks kasutamiseks.	Seose leidmine GAL dieetravi ja kaugtulemuste vahel	Ei ole	Uuringu peaarvust alates 2010.a, publitseeritud 2014. a
6	<i>Potter, Little et al.</i> (11)	D. Küsitlus FAO ravi viivate arstide hulgas Kanadas	Kokku 18 arsti (vastanute määr 45%)	FAO ravi	Dieedisoovitused olid varieeruvad.	Arvamuste ja dieedisoovituste analüüs.	Ei ole	2009.-2010. a, publitseeritud 2012. aastal
7	<i>Adam, Almeida et al.</i> (12)	D. Küsitlus urea tsükli defektide (UCD) läbi viivate spetsialistide hulgas	41 Euroopa Liidu riikide ravikeskuse (9 riigist) andmete analüüs UCD ravi kohta. Keskustes ravil olevaid UCD patsiente kokku 464.	UCD ravi	UCD dieetravi soovitusel varieeruvad erinevate keskuste ja riikide vahel.	Vajalikud on edasised täiendavad uuringud hindamiseks kaugtulemusi seoses erinevate dieetravi tüüpide kasutamisel.	Ei ole	Publitseeritud 2013. aastal
8	<i>Langendok, Roos et</i>	D. Haigusjuhtude seeria kirjeldus:	4 ravikeskuse 12 patsiendi andmete	Raseduse jälgimine	7 elussündi 12 jälgitud rasedusest.	Peamine soovitus: rasedus	Ei ole	Publitseeritud 2012. aastal

	al. (13)	kaasasündinud ainevahetushaigusega rasedate jälgimine	analüüs		Ei ole eraldi analüüsitud, kas dietoloog/nutritsionist oli rasedust jälgivas meeskonnas ning kas sellest sõltus tulem.	peaks olema planeeritud ning saavutatud optimaalne ainevahetuslik staatus enne rasestumist ja raseduse ajal.		
9	Pfeffer, Majamaa et al. (5)	A. Mitokondriaalsete haiguste ravi käsitlevate randomiseeritud kontrollitud uuringute süstemaatiline ülevaade. Uuringute metodoloogiline kvaliteet oli üldiselt kõrge vastavalt Cochrane' koostööorganisatsiooni instrumendile.	Kokku 12 uuringut 203 osavõtjaga, erinevad interventsioonid (koensüümid Q10, dikloroatsetaat, kombinatsioonid)	Mitokondriaalsete haiguste korral mõõdetavad ainevahetuslikud näitajad.	Uuritud raviviiside tõhusus ei ole tõendatud	Ei ole.	Platseeborühmad	Süstemaatilise ülevaatese hõlmati kuni 2011. a juulini avaldatud uuringud.

2.2. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega.

Pärilike ainevahetushaiguste kuratiivne ravi puudub, seega haigusjuhtude arvu vähenemist ei ole võimalik saavutada. Nende haiguste korral, mis kuuluvad alates 2015. aastast avastamisele vastasündinute laiendatud sõltestimisprogrammi kaudu, on õigeaegse ja adekvaatse dieettraviga võimalik enamikel juhtudel saavutada laste normaalset arengut ja olulist elukvaliteedi paranemist, mis tagab edaspidises elus ka parema töövõime (14). Parimate tulemuste saamiseks on vajalik multidistsiplinaarne lähenemine ning metaboolsete näitajate monitoorimine (14, 15). Pärilike ainevahetushaiguste ravimatajätmine või halva kvaliteediga dieettravi põhjustab vaimse arengu mahajäämust või teatud juhtudel ka enneaegseid surmajuhtumeid haiguse dekompensatsiooni tõttu (14). Vastavateemaliste kontrollitud uuringute puudumise tõttu ei ole võimalik välja tuua kvantitatiivseid näitajaid selle kohta, kui palju tulemusnäitajad muutuksid, kui pärilikke ainevahetushaigusi ravivasse meeskonda kuluks toitumisterapeut.

2.3. ravi võimalikud kõrvaltoimed.

Pärilike ainevahetushaiguste dieettravi tüsistusi ja kõrvaltoimeid ei ole kirjeldatud, võrreldes mitteravimisega on dieettravi kasu suur.

2.4. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus.

Taotletava teenuse järgi on Eestis vajadus kahtlemata olemas, kuigi selle teenuse maht ei ole suur, taotluse alusel hakkaks taotletava teenusekoodi alusel tööle üks erialaspetsialist. Üheks võimaluseks seda teenust osutada on kahtlemata lisada

tervishoiuteenuste loetellu uus teenuse kood „Toitumisterapeudi (või dietoloogi) nõustamine pärilike haiguste korral eriarsti suunamisel“. Samas tuleb arvesse võtta, et Eesti tervishoiutöötajate registris puudub dietoloogi või toitumisterapeudi eriala ning Eestis on praegu äärmiselt vähe akrediteeritud kõrgkoolides õppinud toitumisterapeudi/dietoloogi haridusega inimesi. Eestis on aga inimesi, kes ise nimetavad ennast toitumisterapeutideks, kuid kes pole saanud tõendus põhiseaduse koolitust akrediteeritud õppeasutustes ning kellel puudub pädevus pärilike ainevahetushaigustega patsientide nõustamiseks ja dieetravi korraldamiseks ning kelle ka teiste haigusseisundite korral antud soovitude tõendus põhiseaduse on puudulik. Sellest tulenevalt ei ole võimalik lähitulevikus Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu lisada lisatingimusteta toitumisterapeudi teenuse koodi. Eesti Haigekassa võib arutada ka teisi võimalusi pärilike haigustega patsientide toitumisenõustamise tagamiseks (vastav fond geneetikakeskuse juures?). Kui Eesti Haigekassa leiab, et kõige paremaks viisiks vastava abi tagamiseks on uue teenuse lisamine tervishoiuteenuste loetellu, siis on mõistlik defineerida, et selle teenuse osutamine toimub ainult vastava eriarsti (meditsiinigeneetik või ainevahetushaigustele spetsialiseerunud pediaater) suunamisel kindlate diagnoosikoodide korral (võimalikud diagnoosikoodid võiksid olla E70-E72, E74-E77, E88, Q90-99, diagnoosikoodide nimistu vajab täpsustamist koostöös vastavate erialaspetsialistidega) ja et teenuse pakkuja on oma erialal pädev ehk omandanud vastava eriala akrediteeritud kõrgkoolis. Tervishoiuteenuse sõnastuses võib arvesse võtta rahvusvahelist praktikat, kus vastava eriväljaõppe saanud inimest nimetatakse dietoloogiks (*dietitian* või *dietitian nutritionist*), samas aga toitumisterapeutiks (*nutritionist*) võib ennast nimetada igaüks sõltumata haridusest. Seega võib tervishoiuteenust suurema selguse huvides sõnastada ka kui „Dietoloogi nõustamine pärilike haiguste korral eriarsti suunamisel“.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid.

Pärilike ainevahetushaiguste korral ei ole dieetravile alternatiivi. Eestis on seni pärilike ainevahetushaiguste dieetravi osas nõustanud raviarst, kellel aga puudub toitumisterapeudi/dietoloogi alane eripädevus.

4. Tõendus põhiseaduse Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel:

Taotluses punktis 3.3 toodud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel.

Eestis on olemas fenüülketonuuria ravijuhend (16) ning Downi tõve käsitusjuhend (4). Antud teenuse rakendamiseks Eestis tingimata uusi ravijuhiseid koostada vaja ei ole.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis.

Taotluses punktis 3.4 esitatud andmed on korrektsed ja asjakohased.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus.

Taotluses punktis 6 ja 4.4 esitatud andmed on õiged ja asjakohased. Taotluse punktis 8.2 ei ole toodud alternatiivseid kulusid. Alternatiiviks toitumisterapeudi/dietoloogi teenusele oleks see, et vastava nõustamisega tegeleb jätkuvalt arst, kelle otsene pädevus aga toitumisenõustamine ei ole. Soodusravimite osas alternatiive ei ole.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos.

Taotluses esitatavad andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed. Selgitused asjakohased. Teenuse maht on prognoositud kasvama, arvestades alates 2015. aastast käivitatud vastsündinute pärilike ainevahetushaiguste sõeltestimise programmi. Samuti on paranenud ja eeldatavasti paranevad jätkuvalt ka teiste pärilike haiguste diagnoosimisvõimalused. Seda arvestades on prognoos teenuse mahu kasvu suhtes asjakohane.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele.

Iga patsiendi korral arvestatakse tema ainevahetushäire täpse diagnoosiga.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele

9.1. teenuse osutaja – taotluses on kirjeldatud, et teenust hakatakse osutama SA Tartu Ülikooli Kliinikumi (TÜK) geneetikakeskuses (regionaalhaigla tasand), SA TÜK geneetikakeskuses on filiaal ka Põhja-Eestis Tallinna geneetikakeskuse näol. Taotluses on esitatud asjakohane informatsioon teenuse osutajate kohta.

9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus – vastav infrastruktuur on SA TÜK geneetikakeskuses olemas.

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus – taotluses esitatavad andmed on korrektsed, vastava väljaõppega 1 töötaja on olemas, kes suudab tagada vähemalt planeeritava minimaalse töömahu.

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks – taotluses esitatud andmed on asjakohased.

9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele – taotluses esitatav kirjeldus on õige ja asjakohane.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule.

Taotluses esitatud andmed seni osutatud teenuste kohta on korrektsed ja asjakohased. Teenust osutatakse peamiselt ambulatoorses ravis, kuid selle teenuse mõningane vajadus võib olla ka statsionaarsel ravil viibivate patsientide puhul. Taotluses on tehtud ettepanek, et toitumisterapeudi/dietoloogi konsultatiivne vastuvõtt võiks toimuda eriarsti suunamisel analoogselt kliinilise psühholoogi või kliinilise logopeedi vastuvõtuga, mis toimub arsti suunamisel. Taotletava teenuse maht ei ole suur, taotluse alusel hakkaks taotletava teenusekoodi alusel tööle üks erialaspetsialist. Kas pärilike haigustega patsientide toitumisealase nõustamise finantseerimise tagamiseks on vaja luua eraldi teenusekood või on selleks muid võimalusi, on Eesti Haigekassa otsustada.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus.

Vastavad arvutused viiakse läbi Eesti Haigekassa kulutõhususe analüüsi käigus. Taotluses kirjeldatud teenuse maht ühe patsiendi kohta (patsiendi toitumisandmete analüüs ja nõustamine kokku 2 tunni ulatuses) on asjakohane.

12. Kokkuvõtte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Teenuse nimetus taotluses: Toitumisterapeudi nõustamine pärilike haiguste korral eriarsti suunamisel. Teen ettepaneku kaaluda teenuse nimetusena: Dietoloogi	<i>Enamik Eestis toitumisterapeudi nimetust kandvaid inimesi on saanud mitteakrediteeritud õpet . Rahvusvaheliselt eristatakse termineid dietoloog (vastava</i>

	nõustamine pärilike haiguste korral eriarsti suunamisel.	<i>kõrgharidusega spetsialist, kelle pädevuseks on nõustada ka erinevate terviseprobleemidega inimesi ja kes on registreeritud vastavas registris, nt registered dietitian USAs või Ühendkuningriigis) ja nutritionist, kelleks võib ennast soovi korral nimetada igäüks.</i>
Ettepaneku esitaja	Eesti Meditsiinigeneetika Selts (registrikood 80378942)	
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	Tõenduspõhisus D	<i>Küsitluste tulemused, konsensusseisukohad</i>
Senine praktika Eestis	Sellist teenust varem Eestis osutatud ei ole.	
Vajadus	Hinnanguliselt vajaks teenust 2015. a 85 patsienti ja 2016. a 105 patsienti ning teenust vajavate patsientide arv suureneks 2018. aastaks 145 patsiendini. Teenuse eeldatav maht oleks 2015. aastal 165 konsultatsiooni, 2016. aastal 220 konsultatsiooni ning teenuse maht suureneks 2018. aastaks 340 konsultatsioonini aastas.	Vastavat teenust vajavate patsientide arv suureneb mõnevõrra aja jooksul, sest alates 2015. aasta algusest on tänu vastsündinute sõeltestimisprogrammidele pärilike ainevahetushaiguste diagnoosimisvõimalused oluliselt paranenud ning eeldatavasti paranevad pärilike haiguste diagnoosimisvõimalused lähitulevikus jätkuvalt.
Muud asjaolud	Taotletava teenusekoodi alusel asuks tööle üks erialaspetsialist	
Kohaldamise tingimuste lisamine	Teenuse osutamine toimub ainult vastava eriarsti (meditsiinigeneetik või ainevahetushaiguste spetsialiseerunud pediaater) suunamisel kindlate diagnoosikoodide korral pädeva teenusepakkuja poolt (on omandanud toitumisterapeudi/dietoloogi eriala akrediteeritud kõrgkoolis).	Eesti tervishoiutöötajate registris puudub dietoloogi või toitumisterapeudi eriala ning Eestis on praegu äärmiselt vähe akrediteeritud kõrgkoolides õppinud toitumisterapeudi/dietoloogi haridusega inimesi. Eestis on aga inimesi, kes ise nimetavad ennast toitumisterapeutideks, kuid kes pole saanud tõenduspõhist koolitust akrediteeritud õppeasutustes ning kellel puudub pädevus pärilike ainevahetushaigustega patsientide nõustamiseks ja dieetravi korraldamiseks ning kelle ka teiste haigusseisundite korral antud soovitude tõenduspõhisus on puudulik.

--	--	--

13. Kasutatud kirjandus

1. Lindner M, Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases--report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 6. England2011. p. 44.
2. Lindner M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):521-6.
3. Tauber M, Diene G, Mimoun E, Cabal-Berthoumieu S, Mantoulan C, Molinas C, et al. Prader-Willi syndrome as a model of human hyperphagia. *Front Horm Res.* 42. Switzerland: 2014 S. Karger AG, Basel.; 2014. p. 93-106.
4. Reimand T, Grünberg H, Uibo O, Õunap K, Talvik T. Downi sündroomiga isikute meditsiinilise käsitluse juhend. *Eesti Arst.* 2006;85(10):654-64.
5. Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD004426.
6. Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, et al. Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries. *Mol Genet Metab.* 99. United States: 2009 Elsevier Inc; 2010. p. 109-15.
7. Ahring K, Belanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen Ozel H, Lammardo AM, MacDonald A, et al. Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. *Clin Nutr.* 28. England2009. p. 231-6.
8. Hagedorn TS, van Berkel P, Hammerschmidt G, Lhotakova M, Saludes RP. Requirements for a minimum standard of care for phenylketonuria: the patients' perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 8. England2013. p. 191.
9. Aguiar A, Ahring K, Almeida MF, Assoun M, Belanger Quintana A, Bigot S, et al. Practices in prescribing protein substitutes for PKU in Europe: No uniformity of approach. *Mol Genet Metab.* 2015.
10. Van Calcar SC, Bernstein LE, Rohr FJ, Scaman CH, Yannicelli S, Berry GT. A re-evaluation of life-long severe galactose restriction for the nutrition management of classic galactosemia. *Mol Genet Metab.* 2014;112(3):191-7.
11. Potter BK, Little J, Chakraborty P, Kronick JB, Evans J, Frei J, et al. Variability in the clinical management of fatty acid oxidation disorders: results of a survey of Canadian metabolic physicians. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(1):115-23.
12. Adam S, Almeida MF, Assoun M, Baruteau J, Bernabei SM, Bigot S, et al. Dietary management of urea cycle disorders: European practice. *Mol Genet Metab.* 2013;110(4):439-45.
13. Langendonk JG, Roos JC, Angus L, Williams M, Karstens FP, de Klerk JB, et al. A series of pregnancies in women with inherited metabolic disease. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(3):419-24.
14. N B. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited* | Springer. Heidelberg, New York: Springer; 2014.
15. Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Mol Genet Metab.* 101. United States: 2010. Published by Elsevier Inc.; 2010. p. 99-109.
16. Uudelepp M-L, Joost K, Žordania R, Õunap K. Fenüülketonuuria Eesti ravijuhend. *Eesti Arst.* 2012;91(1):46-51.

