

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Galaktoseemia sõeluuring
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	nr 1138
<b>Kuupäev</b>	9.05.2017

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Galaktoseemia sõeluuringu teenuse osutamise taotluses toodud põhjendused on õiged ja Eesti oludes asjakohased. Galaktoseemia kui haigus vastab üldtunnustatud taotluses välja toodud skriinimise kriteeriumitele:

- a) on raske haigus ning ilma ravita võib lõppeda surmaga;
- b) on olemas kiire, usaldusväärne ja odav test (Beutleri test), mis on kasutusel juba üle 30 a.;
- c) testi on võimalik teostada enne sümptomite avaldumist (sünnil on lapsed asümptoomsed, esmased sümptomid on väga mittespetsiifilised ning tekivad esimese elunädala jooksul);
- d) on olemas ravi – dieet, millega on võimalik ära hoida ägedaid toksilisi seisundeid, ning intensiivravi, kuigi dieetravi ei hoiä täielikult ära kaugtüsistusi.

Viimaste 2016. -2017. aasta andmete põhjal galaktoseemia skriiningut läbi kõigis USA osariikides, üle poolte Kanada provintside, 2/3 Lääne-Ameerika riikides ning ligikaudu kolmandikus Euroopa ja Aasia riikides, mille kohta on vastsündinute skriinimise kohta andmeid (1,2). Euroopas skriinitakse galaktoseemia suhtes Austrias, Saksamaal, Ungaris, Iirimaa, Rootsis, Šveitsis, Hollandis ning pilootskriininguga Türgis, Itaalias, ja Belgias. Samas on kirjanduses eriarvamusi galaktoseemia vastsündinute skriiningusse lisamise suhtes (1, 2). Mõnedes maades on otsustatud haigust mitte skriinida väikese haiguse esinemissageduse tõttu (nt. Norra 1:96 000) ning panustada haiguse ära tundmisele kliiniliste sümptomite kaudu (1). Kuigi haiguse sümptomid võivad olla juba avaldunud, kui positiivse testi kaudu jõutakse haige lapseni, on näidatud, et skriinimisega suudetakse ennetada galaktoseemiaga imikute surmasid E.colist põhjustatud sepsise läbi (3). On näidatud ka, et kui võrreldi vastsündinute skriininguga tuvastatud galaktoseemia haigete gruppi kliiniliste sümptomite kaudu diagnoositud galaktoseemia haigete grupiga, oli vaimset mahajäämust skriinitud grupis vähem kui kliiniliste tunnuste alusel diagnoositute grupis (14% vs 47%)(1). Galaktoseemia skriining on kohane Eesti oludes, sest vastavalt Eesti galaktoseemia patsientide uuringule on galaktoseemia

haiguse sagedus 1:19 700 (4), mis on suurem kui keskmiselt maailmas 1:16 000-60 000 (1). Haigus on sagedasem vaid Iirimaal 1:16 000 vastsündinu kohta. Samuti on hetkel kasutusel olev galaktoseemia valikskriining uriinist võimalik vaid Kliinilise geneetikakeskuse Tallinna ja Tartu filiaalides, mistõttu on vajalik proovide saatmine ka suurematest Tallinna ja Tartu sünnitusmajadest, intensiivraviosakondadest või lastehaiglastest rääkimata maakonnahaiglastest.

## 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Galaktoseemia kui haiguse etioloogia on hästi teada, autosoomretsessiivset haigust põhjustav geen (GALT) tehti kindlaks juba 1998 aastal (4; OMIM) ning hinnatud on mutatsioonide genotüüp-fenotüüp suhted, GALT valgu funktsioon ja galaktoosi metabolismirada ning kõiki neid aspekte on põhjalikult tutvustatud viimases galaktoseemia ülevaates jaanuaris 2017 (1). Olemas on GALT mutatsioonide andmebaas [http://www.arup.utah.edu/database/galt/galt\\_welcome.php](http://www.arup.utah.edu/database/galt/galt_welcome.php)

Antud taotluses on üksikasjalikult ja adekvaatselt põhjendatud vastsündinute skriiningu läbiviimise erinevaid aspekte, on analüüsitud teiste maade galaktoseemia sõeluuringu retrospektiivseid andmeid ja galaktoseemia skriiningu kulutõhusust taotluse lisaandmetes. Samas pole kirjeldatud galaktoseemia esmaseid sümptomeid, ning võimalikke surmapõhjuseid imikueas. Sünnil on lapsed asümptoomsed. Esmased sümptomid on väga mittespetsiifilised: toitmis- ja imemisprobleemid, oksendamine, kõhulahtisus, halb kaaluviive, unisus, loidus, hüpotoonia(3), mistõttu ei ole lihtne haigust diagnoosida koheselt nende avaldumisel. Haiguse sümptomid progresseeruvad ning sümptomiteks võivad olla letargia, kollasus hepatosplenomegalia, kataraktid, pikenenud veritsusaeg ja septitseemia (E.coli), mis võivad viia imiku surmani. Galaktoosi ja laktoosivabadieediga ägedad sümptomid taanduvad, kuid pikaajalistest tüsistustest võivad esineda kerge kõne arengu mahajäämus, neuroloogilised sümptomid, enneaegne ovariaalne puudulikkus(3).

Taotluses on ära toodud haiguse levimus Eestis ja haiguse tõsidus: näidatud on andmed 2 teadaoleva surmajuhtumi kohta viimase 20 aasta jooksul. Samas on taotluse esitaja professor Õunapi poolt analüüsitud kõigi Eesti galaktoseemia diagnoosiga haigete andmeid ja avaldatud on publikatsioon kaugtüsistustest 2011.aastal(5)

## 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel Antud peatükis hindasin teenuse tõenduspõhisust retrospektiivsete skriiningutulemuste analüüside põhjal maailmapraktikas, lähiriikides ja Eestis ning teenuse sisaldumist erinevates ravijuhistes, sest tegemist pole ravi, vaid skriiningu teenuse taotlusega.

Esitatud on andmed 5 uuringu kohta, kõik uuringud on asjakohased. Neist 1 kaardistab olukorda Euroopa erinevates maades vastsündinutel skriinitavate haiguste suhtes 2009. aasta andmetel, uuemaid kõiki Euroopa maid kokkuvõtvaid uuringuid taotluse esitamise ajaks kirjanduses pole. Kõige uuem vastsündinute skriiningu ülevaade avaldati 2016. aastal (2).

Järgnevad 4 artiklit kirjeldavad retrospektiivselt 25-50 aasta jooksul erinevates maades (USA, Itaalia, Rootsi, Iirimaal) läbiviidud galaktoseemia sõeluuringu tulemusi. Uuringurühmad, mille pealt on kokkuvõtted tehtud, on väga suured ja

seetõttu võib pidada taotluses toodud uuringuid ja nende tulemusi usaldusväärseteks. Taotluse puhul tuleb tunnustada asjaolu, et välja toodud pole ainult positiivseid tulemusi, vaid on osutatud ka probleemidele. Näiteks, et vaatamata korrektsele ravile võib raskete galaktoseemia alavormide korral siiski esineda kaugtüsistusi – kognitiivseid ja endokriinseid häireid (Porta et al Itaalia uuring ning Coss et al Iirimaa uuring). Samas näidatakse, et võimalikult varane galaktoseemia sõeltestimine aitab ennetada raske dekompensatsiooni teket klassikalise galaktoseemiaga vastsündinutel ja intensiivravi vajadust (Porta ja teised Itaalia uuringust).

Galaktoseemia sõeluuring on ohutu, sest vastsündinute sõeluuringut viiakse läbi ka teiste haiguste pärast, seega ühe testi lisamine ei põhjusta uuritavatele lisavaevusi. Uuringu täpsus, spetsiifilisus ning tundlikkus sõltuvad sõeluuringu läbiviimiseks valitud meetodikast. Mõnedes publikatsioonides galaktoseemia sõeltestimise kohta negatiivsena välja toodud suurt valepositiivsete patsientide hulka on võimalik oluliselt vähendada 2 astmelise testimise puhul. Seda on näidanud Rootsis läbi viidud uuring, milles raporteeriti 25 aasta jooksul väga madalat valepositiivsete testide hulka 0,01%(3). Taotluse lisaandmetes on Eestis pilootprojekti viimase perioodi kordusproovide osakaal 0,28%, mis on väga hea tulemus.

Galaktoseemia diagnostika nn. kuldseks standardiks on GALT aktiivsuse mõõtmine (1), mida plaanivad taotlejad teha modifitseeritud Beutleri testiga nõ. semikvantitatiivse meetodiga, positiivsetel juhtudel korratakse testi samast testkaardist ning korduspositiivsetel juhtudel jätkatakse kvantitatiivse meetodiga gaaskromatograafia/MS meetodil ning GALT geeni mutatsioonide detekteerimisega.

Taotluses on toodud ära viide USAs kasutusel olevad juhisele, haiguse diagnoosimiseks ja raviks aastast 2014. Hiljuti, 2017. aasta märtsis, on avaldatud Euroopa Liidus loodud galaktoseemia võrgustiku rahvusvahelised juhised klassikalise galaktoseemia käsitle: diagnoosimise, ravi ja jälgimise kohta (6). Ka Euroopa Liidu juhend toob esimese soovitusena välja, et klassikalise galaktoseemia diagnoosi kinnitamine peaks toimuma GALT ensüümi aktiivsuse mõõtmise teel erütrotsüütides ja/või GALT geeni analüüsi teel.

#### **4. Tervishoiuteenus tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta**

Tegemist pole raviga, seetõttu ei saa ravi ohutuse hindamist teostada. Taotletav teenus ehk vastsündinute sõeltestimine ise on ohutu ja seda viiakse Eestis läbi alates aastast 1993. Vaata taotluse punkt 3.5. Võimalikke kõrvaltoimeid ja tüsistusi teenuse puhul pole ja see on ka taotluses välja toodud punktis 4.2

#### **5. Tervishoiuteenus osutamise kogemus maailmapraktikas**

Taotluses toodud 5 suurt uuringut punktis 3.2 on kõik väga pikaajalised rahvusvahelised uuringud. Esitatud andmed galaktoseemia skriiningu kasutamise kohta on korrektsed. On toodud välja nii näiteid haigust skriinivatest kui ka neist riikidest, kus vastsündinute skriiningut läbi ei viida nagu Norra ja Poola. Samas panustatakse neis riikides teistmoodi haiguse ära tundmisesse, ning neis riikides on ka loobutud skriiningust ka haiguse liiga harva esinemissageduse tõttu: Poolas 1: 35 000 (7) ja Norras 1:96 000 (8).

Galaktoseemia skriiningus osalevad maad on kõige ülevaatlikumalt ära toodud Villoria ja kaastööliste artiklis (2). Antud artikli põhjal viiakse galaktoseemia sõeltestimist läbi kõigis 51s USA osariigis, 8/15 Kanada provintsis, 13/48 Euroopa riigis ja 14/20 Ladina-Ameerika ja 9/24 Aasia riigis.

Taotluse lisaandmetes on toodud välja kulutõhususe hinnangud, välja on toodud 3 uuringut. USA Washingtoni osariigi uuring kajastab finantsilist kasu, Austria uuring finantsilist kasu ja lisandunud kvaliteetseid eluaastaid tänu skriinimisele ning Brasiilia uuring majanduslikku kasu. Kõik uuringud on usaldusväärsed ja asjakohased.

#### **6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Alternatiiviks sõeltestimisele on galaktoseemiat mitte skriinida (nagu on situatsioon antud hetkel Eestis) ning viia läbi valikskriining kliinilise kahtluse alusel. See võimalus on Eestis olemas vaid osaliselt ja taotluse lisaandmetes on ka välja toodud proovide arvud aastate lõikes alates 2012. aastast, kuid on osutatud faktile, et valikskriiningut on võimalik rakendada vaid SA TÜK Ühendlabori Kliinilise Geneetika Keskuses Tartus ja Tallinna filiaalis. Testi tegemine eeldab ka tallinas ja tartus kõiogi lastehaiglastest või sünnitusmajadest või intensiivravioskondadest proovide saatmist Kliinilise Geneetika Keskusesse, üheski haiglas kohapela seda testi ei teostata. Maakondades pole üheski haiglas valikskriiningut olnud võimalik teostada. Kirjanduse andmetel võib uriini skriiningtest (nn. Benedickti test) olla ebainformatiivne, sest on madala sensitiivsusega ja spetsiifilisusega ning võib anda valepositiivseid tulemusi fruktosuuria, laktosuuria, maksahaiguste või antibiootikumi ravi tagajärjel (1). Tõele vastab taotluses toodud väide, et klassikalise galaktoseemia ravimata jätmine põhjustab nende laste surma.

#### **7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

Taotluses on toodud ära USAs kasutusel olevad juhised, haiguse diagnoosimiseks ja raviks aastast 2014 ning seal on ära toodud soovitus galaktoseemia diagnostika vastsündinute skriiningu abil.

Hiljuti, 2017 aasta märtsis, on avaldatud Euroopa Liidus loodud galaktoseemia võrgustiku rahvusvahelised juhised klassikalise galaktoseemia käsitluse: diagnoosimise, ravi ja jälgimise kohta (6). Euroopa juhendis on ära toodud soovitus: klassikalise galaktoseemia diagnoosi kinnitamine peaks toimuma GALT ensüümi aktiivsuse mõõtmise teel erütrotsüütides ja/või GALT geeni analüüsi teel. Samas ei kommenteerita kas GALT aktiivsus peab olema mõõdetud vastsündinute skriiningu käigus või kliinilise kahtluse alusel.

#### **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Taotluses on adekvaatselt kirjeldatud plaanitavat meetodikat, plaanitav meetodika on töökindel ja on olnud kasutuses juba üle 30 aasta.

Labor on viinud vastsündinute skriiningut läbi juba alates aastast 1993, seega on olemas töötav võrgustik skriiningu läbi viimiseks.

Personal on olemas ja pädev galaktoseemia skriiningu läbiviimiseks – pilootskriiningut on läbi viidud alates novembrist 2015. Rakendatud on teadusgranti

PUT355 ning metoodika väljatöötamisel ja rakendamisel pilootskriiningusse on kaasatud doktorant.

Laboripind on olemas ja testide läbiviimiseks ei kavatseta soetada uust spetsiifilist aparatuuri. Skriiningu tehniline läbiviimine on kirjeldatud taotluses, lisaandmetena ning esitatud doktorant Hardo Lillevälja ettekandes.

On viidud läbi esialgselt kõrge valepositiivsuse määra analüüs ning koostöös haiglatega tuvastatud põhjus: testkaardile tilgutati vereplekid hepariini kapillaari kaudu.

Korduvalt on läbiviidud audit ning tehtud tööd testkaartide transpordile kuluva aja vähendamiseks (transpordi mediaan päevades üle-Eesti 5 päeva, samas kui mõnedes probleemsetes haiglates on keskmine aeg 8,6 ja 10,8 päeva). Ettepanek/küsimus: miks saadetakse testkaarte haiglatest ainult 2 korda nädalas. Kas on võimalik, et kõik haiglad saavad testkaarte välja igal tööpäeval?

Kokkuvõtteks: Galaktoseemia skriiningus kasutatavad ressursid, materjalid, personal on olemas ning diagnostika hind on usutav võrrelduna näiteks kaasasündinud hüpotüreooosi skriiningu hinnaga 5.83 eurot.

Kõige olulisem on galaktoseemia sõeltestimise juures aeg: patsientide mediaanvanus testkaardi laborisse jõudmisel oli 8 päeva ning vastusteni jõuti lihtsama testiga (kaasasündinud hüpotüreooosi-KsHT puhul) 96,7% proovidest 7 päevaga. Kõige sagedamini oli KsHT vastus valmis 13. elupäeval, mis sobitub USA ravijuhisega, kus soovitatakse skriinida galaktoseemia suhtes 14 päeva jooksul. Taotluses väljatoodud testi valmimise aeg 21 päeva on saavutatav/saavutatud kui võrrelda KsHT testiga.

Teenust läbiviivale laborile võib soovitada teostada galaktoseemia skriiningtest alati kõige esimesena võrreldes KsHT ja laiendatud skriininguga, kuna on neist kõige aegkriitilisem. Lisaks võib soovitada galaktoseemia testi viia läbi näiteks 3 korda nädalas (KsHT puhul 2x nädalas), et kiirendada vastuseni jõudmise aega. Samuti soovitame tihendada veelgi koostööd testkaarte võtvate haiglatega, et vähendada transpordile kuluvat aega ning vältida situatsiooni, kus testkaardid sünnitushaiglas/osakonnas seisavad ning ootavad ära saatmist.

Ettepanek: Eestis võiks olla eraldi olev asutus või organisatsioon või projekt, mis korraldaks järelvalvet erinevate skriiningute üle. Aastatel 2004-2013 olid sellised skriiningu juhtimise projektid olemas ning see võimaldas paremat kontrolli ja koostööd väga paljude vastsündinute skriiningprogrammi kaasatud haiglate üle.

## **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

Tegemist on laboriteenusega. Tervishoiuteenuse osutaja viib ka hetkel läbi vastsündinute skriiningut. Teenust oustatakse kõigile vastsündinutele Eestis. Personali täiendav väljaõpe on juba toimunud. Pilootskriiningut viiakse läbi samas laboris, vajalikud instrumendid vahendid on olemas, mis näitab ka teenuseosutaja valmisoleku teenuse läbiviimiseks.

## **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Vastab tõele, et laboril on teenuse osutamise kogemus olemas: vastsündinute skriining alates 1993 aastast ja pilootskriining alates novemberist 2015.

**11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

Teenust vajavate laste prognoos on adekvaatne - 13 500 aastas ja sõltub sündide arvust lähiaastatel. Teenust plaanitakse rakendada 1 patsiendile 1 kord.

**12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle**

Taotluses on esitatud andmed ja teenusekoodid, mis on hetkel Eestis käibel vastsündinute skriiningprogrammis ning ainevahetushaiguste sõeluuringutes. Uus teenus lisandub olemasolevatele.

Samuti on taotluses toodud galaktoseemia diagnoosi kinnitamiseks vajalikud täiendavad analüüsid asjakohased. Rahvusvaheliste juhiste järgi tuleb teostada kinnitavad analüüsid ja geenitestid. Täiendava uurimise korraldavad SA TÜK Ühendlabori Kliinilise Geneetika Keskuse arstid Tartus ja Tallinnas.

Teenusel, vastsündinute skriinimisel puudub mõju töövõimetusle.

**13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Teenust rakendatakse meditsiinilistel näidustustel ja patsiendi omaosalust ette ei nähta.

**14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Väär-, ala- või liigkasutust antud teenuse osutamisel taotlejad ette ei näe ning need andmed taotluses on õiged.

**15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Patsiendi isiku omapära ei mõjuta teenuse rakendamist.

**16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Kohaldamise tingimusi ei ole, vastunäidustusi vastsündinute skriinimiseks pole.

**17. Kokkuvõte**

Kokkuvõtteks: Teenust taotletakse kõigile Eestis sündivatele vastsündinutele galaktoseemia skriiningu läbiviimiseks. Teenus on ohutu, tüsistusteta ja ei põhjusta lastele ühtegi uut verevõtmist, sest lisandub ühena haigustest juba aastast 1993 toimivale vastsündinute skriinimisele. Galaktoseemia skriiningu tulemusena loodetakse vähendada surmajuhtumeid, parandada klassikalise galaktoseemiaga isikute elukvaliteeti ja pikaajalist prognoosi. USA ravijuhendis on ära toodud vajadus vastsündinuid galaktoseemia suhtes skriinida (9) või testida GALT ensüümi aktiivsust (6), mida teeb ka taotletav teenus. Kõiki elussündinud vastsündinuid koheldakse võrdselt, kõigile lapsevanematele pakutakse vastsündinute skriiningu võimalust, kuid vanematele jääb õigus skriiningprogrammis osalemisest keelduda.

Kõiki vastsündinuid testitakse vaid 1 kord ning positiivse skriiningtesti puhul toimub edasine uurimine ja jälgimine analoogselt kehtivatele vastsündinute skriiningprogrammi nõuetele.

**18. Kasutatud kirjandus**

1. Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, VicenteJB, Rivera I, Sweet and sour: an update on classic galactosemia, *J Inherit Metab Dis* (2017) 40:325–342 Garcia Villoria, Sonia Pajares, Rosa MaríaLópez, José Luis Marin, and Antonia Ribes **Neonatal Screening for Inherited Metabolic Diseases in 2016**. *Semin Pediatr Neurol* 2016 Nov;23(4):257-272. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2016.11.001> 257
2. Garcia Villoria, Sonia Pajares, Rosa MaríaLópez, José Luis Marin, and Antonia Ribes **Neonatal Screening for Inherited Metabolic Diseases in 2016**. *Semin Pediatr Neurol* 2016 Nov;23(4):257-272. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2016.11.001> 257
3. A. Ohlsson, C. Guthenberg, U. von Dobeln, Galactosemia screening with low false-positive recall rate: the Swedish experience, *JIMD reports*, 2 (2012) 113-117. DOI 10.1007/8904\_2011\_59
4. K. Ounap, K. Joost, T. Temberg, K. Krabbi, N. Tonisson, Classical galactosemia in Estonia: selective neonatal screening, incidence, and genotype/phenotype data of diagnosed patients, *J Inherit Metab Dis*, 33 (2010) 175-176 doi: 10.1007/s10545-010-9045-2
5. K. Krabbi, M.L. Uudelepp, K. Joost, R. Zordania, K. Ounap, Long-term complications in Estonian galactosemia patients with a less strict lactose-free diet and metabolic control, *Molecular genetics and metabolism*, 103 (2011) 249-253. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.03.023
6. Welling, L.; Bernstein, L.E.; Berry, G.T.; Burlina, A.B.; Eyskens, F.; Gautschi, M.; Grünewald, S.; Gubbels, C.S.; Knerr, I.; Labrune, P.; van der Lee, J.H.; MacDonald, A.; Murphy, E.; Portnoi, P.A.; Öunap, K.; Potter, N.L.; Rubio-Gozalbo, M.E.; Spencer, J.B.; Timmers, I.; Treacy, E.P. ... Galactosemia, Network. (2017). International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *Journal of Inherited Metabolic Disorders*, March 2017, Volume 40, Issue 2, pp 171–176., 10.1007/s10545-016-9990-5
7. Zekanowski C, Radomska B, Bal J, Molecular characterization of Polish patients with classical galactosaemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 22(5):679-82 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10399107>
8. Hansen TWR, Lie SO (1988) Galactosemia - to screen or not to screen? *Pediatrics* 81:327–328. <http://pediatrics.aappublications.org/content/81/2/327.2?download=true>
9. S.C. Van Calcar, L.E. Bernstein, F.J. Rohr, C.H. Scaman, S. Yannicelli, G.T. Berry, A re-evaluation of life-long severe galactose restriction for the nutrition management of classic galactosemia, *Molecular genetics and metabolism*, 112 (2014) 191-197. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.04.004