



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Basic-p
we wskazaniach:

acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.2.2019

Data ukończenia: 11.04.2019 r.

Wykaz skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASL	liaza argininobursztynianowa (ang. <i>argininosuccinate lyase</i>)
ASS	syntetaza argininobursztynianowa (ang. <i>argininosuccinate synthase</i>)
BCAA	aminokwasy rozgałęzione (ang. <i>branched-chain amino acid</i>)
BCKAD	dehydrogenaza α -ketokwasu o rozgałęzionym łańcuchu (ang. <i>the branched-chain α-ketoacid dehydrogenase</i>)
BIMDG	ang. <i>British Inherited Metabolic Diseases Group</i>
CPS1	syntaza karbamylfosforanu I (ang. <i>carbamoyl phosphate synthetase I</i>)
EAA	aminokwasy niezbędne (ang. <i>essential amino acids</i>)
ECHO	badanie echokardiograficzne
EEG	badanie elektroencefalograficzne
EMID	ang. <i>European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases</i>
FAO / WHO / UNU	ang. <i>Food and Agriculture Organization / World Health Organization / United Nations University</i>
GA I	acyduria glutarowa typu I (ang. <i>glutaric acidemia type-1</i>)
GCDH	gen kodujący enzym dehydrogenazy glutarylo – CoA (ang. <i>glutaryl-CoA dehydrogenase</i>)
GC-MS	metoda chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (ang. <i>gas chromatography – mass spectrometry</i>)
GDH	dehydrogenaza glutaminianowa (ang. <i>glutamate dehydrogenase</i>)
GMDI	ang. <i>Genetic Metabolic Dietitians International</i>
HI/HA	zespół hipoglikemia-hiperamonemia
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IVA	acyduria izowalerianowa (ang. <i>isovaleric acidemia</i>)
kcal	kilokalorie
KIC	kwasy α - keto-izokapronowy
KIV	kwasy α - keto-izowalerianowy
kJ	kilodżule
KMV	kwasy α - keto-metylowalerianowy
min	minuta
MMA	acyduria metylomalonowa (ang. <i>methylmalonic aciduria</i>)
MMA cblA	kwasyca metylomalonowa spowodowana zaburzeniami kobalaminy A (ang. <i>methylmalonic acidemia cobalamin A</i>)
MNT	medyczna terapia żywieniowa (ang. <i>medical nutrition therapy</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MSUD	choroba syropu klonowego (ang. <i>maple syrup urine disease</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NAGS	syntaza N-acetyloglutaminianu (ang. <i>N-acetylglutamate synthase</i>)
NECMP	ang. <i>New England Consortium of Metabolic Programs</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NG	zgiębnik nosowo-żołądkowy (ang. <i>nasogastric tube</i>)

NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i>
NJ	zgiębnik nosowo-jelitowy (ang. <i>nasojejunal tube</i>)
OTC	transkarbamylaza ornitynowa (ang. <i>ornithine carbamoyltransferase</i>)
OTCD	niedobór transkarbamylazy ornitynowej
PA	acyduria propionowa (ang. <i>propionic acidemia</i>)
PCCA	ang. <i>propionyl-CoA carboxylase alpha chain</i>
PCCB	ang. <i>propionyl-CoA carboxylase beta chain</i>
Q93.3	delecja krótkiego ramienia chromosomu 4 wg klasyfikacji ICD-10 (Zespół Wolfa-Hirschhorna)
RE	ekwiwalent retinolu (ang. <i>retinol equivalent</i>)
SERC	ang. <i>Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative</i>
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
UCD	zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. <i>urea cycle disorders</i>)
UE	Unia Europejska
USA	Stany Zjednoczone Ameryki (ang. <i>United States</i>)
USG	badanie ultrasonograficzne
Ustawa o bezpieczeństwie żywności	Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2018 r., poz. 1541)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
α-TE	ekwiwalent α-tokoferolu

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Opis problemu zdrowotnego	7
3.1.1. Acyduria metylomalonowa	7
3.1.2. Acyduria izowalerianowa	8
3.1.3. Acyduria propionowa	9
3.1.4. Kwasica glutarowa	10
3.1.5. Cytrulinemia	11
3.1.6. Deficyt syntazy karbamylofosforanu	12
3.1.7. Choroba syropu klonowego	12
3.1.8. Zespół Wolfa-Hirschhorna	14
3.1.9. Hiperamonemia typu II	15
3.1.10. Zespół hipoglikemia-hiperamonemia (HI/HA)	16
3.2. Liczebność populacji	17
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	18
4.1. Technologia oceniana – opis	18
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	18
5. Opinie ekspertów klinicznych	19
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
7. Alternatywne technologie medyczne	27
8. Wskazanie dowodów naukowych	29
8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	29
8.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
8.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	33
8.3. Ograniczenia badań i analizy	33
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 34	34
9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	34
9.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	35
10. Kluczowe informacje i wnioski	36
11. Źródła	39
12. Załączniki	40
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	40

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	28.01.2019
i znak pisma zlecającego	PLD.46434.485.2019.1.SK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Basic-p, proszek, puszka á 400 g, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2018 r., poz. 1541).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Basic-p, proszek, puszka á 400 g
-

Do finansowania we wskazaniu:

- acyduria metylomalonowa,
 - acyduria izowalerianowa,
 - acyduria propionowa,
 - kwasica glutarowa,
 - cytrulinemia,
 - deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1),
 - choroba syropu klonowego,
 - zespół Wolfa-Hirschhorna,
 - hiperamonemia typu II,
 - zespół hipoglikemia-hiperamonemia
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 28.01.2019 r., znak PLD.46434.485.2019.1.SK (data wpływu do AOTMiT: 28.01.2019 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego¹ Basic-p, proszek, puszka á 400 g sprowadzanego w trybie art. 29 ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2018 r., poz. 1541) we wskazaniach:

- acyduria metylomalonowa,
- acyduria izowalerianowa,
- acyduria propionowa,
- kwasica glutarowa,
- cytrulinemia,
- deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1),
- choroba syropu klonowego,
- zespół Wolfa-Hirschhorna,
- hiperamonemia typu II,
- zespół hipoglikemia-hiperamonemia.

Powyższy produkt nie znajduje się w obrocie na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

¹ w zleceniu MZ stosowana jest nieaktualna nomenklatura – zamiast nazwy żywność specjalnego przeznaczenia medycznego w zleceniu posłużono się nieaktualnym określeniem: środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Od dnia 20 lipca 2016 r. obowiązują przepisy rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 609/2013 z dnia 12 czerwca 2013 r. w sprawie żywności przeznaczonej dla niemowląt i małych dzieci oraz żywności specjalnego przeznaczenia medycznego i środków spożywczych zastępujących całodzienną dietę, do kontroli masy ciała oraz uchylające dyrektywę Rady 92/52/WE, dyrektywy Komisji 96/8/WE, 1999/21/WE, 2006/125/WE i 2006/141/WE, dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/39/WE oraz rozporządzenia Komisji (WE) nr 41/2009 i (WE) nr 953/2009.

Rozporządzenie (UE) nr 609/2013 z dniem 20 lipca 2016 r. uchyliło dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/39/WE z dnia 6 maja 2009 r. w sprawie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Oznacza to, że od 20 lipca 2016 r. te przepisy, które zostały przeniesione z dyrektywy 2009/39/WE do ustawy o bezpieczeństwie żywności i żywienia oraz rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, nie obowiązują.

Od dnia 20 lipca 2016 r. nie funkcjonuje określenie, definicja i kategoria „środek spożywczy (żywność) specjalnego przeznaczenia żywieniowego” oraz „żywność dietetyczna”.

<https://gis.gov.pl/zywnosc-i-woda/sytuacja-prawna-zywnosci-dla-okreslonych-grup/> (dostęp: 11.04.2019 r.)

3. Problem zdrowotny

3.1. Opis problemu zdrowotnego

3.1.1. Acyduria metylomalonowa

Definicja

Acyduria metylomalonowa (ang. *methylmalonic aciduria*, MMA), jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Należy do grupy wrodzonych wad metabolizmu aminokwasów i skutkuje zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu. Klasyfikacja ICD-10: E71.1

Obraz kliniczny

U dzieci objawy najczęściej pojawiają się już w pierwszych dniach życia dziecka, najpóźniej po kilku tygodniach życia. Zalicza się do nich: wymioty, odwodnienie, brak apetytu, brak przyrostu masy ciała, senność (zdarza się, że zapadają w śpiączkę), zwiotczenie ciała, drgawki. W przypadku długotrwałych powikłań obserwuje się: niepełnosprawność intelektualną, choroby nerek, zapalenie trzustki. Bez leczenia choroba może prowadzić do śpiączki i śmierci.

Późne przypadki MMA mogą wystąpić w każdym wieku (okresie niemowlęcym, dzieciństwie lub nawet później) i mają bardzo zróżnicowany obraz kliniczny.

Etiologia i patogenez

Acyduria metylomalonowa wywołana jest niedoborem (lub brakiem) enzymu mutazy metylomalonylo - koenzymu A, odpowiedzialnego za rozkład i prawidłowy metabolizm białek oraz niektórych tłuszczów lub jego kofaktora - kobalaminy (witamina B12).

Diagnostyka

Diagnoza zazwyczaj ma miejsce podczas pierwszego epizodu dekompensacji w okresie noworodkowym, który może przypominać sepsę i objawiać się obniżonym apetytem, wymiotami, letargiem, śpiączką lub śmiercią w przypadku barku efektywnego leczenia. Rozpoznanie opiera się na prezentacji klinicznej i na analizie kwasów organicznych (wysokie stężenie kwasu propionowego i metylomalonowego) w osoczu i/lub moczu za pomocą chromatografii gazowo-cieczowej i spektrometrii masowej. Jako uzupełnienie badań wykonuje się badania różnych mutacji w jednym z genów związanych z acydurią metylomalonową, z potwierdzeniem występowania danych mutacji u rodziców dziecka w celu ustalenia rozpoznania.

Diagnostyka acydurii metylomalonowej jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2019-2022.

Leczenie

Ponieważ choroba związana jest z epizodami dekompensacji metabolicznej, czyli nagłymi pogorszeniami stanu zdrowia, konieczne jest jak najszybsze rozpoczęcie leczenia. Polega ono na ustabilizowaniu stanu pacjenta poprzez wstrzymanie podaży białka, podanie glukozy i ewentualnie karnityny oraz wyrównanie zaburzeń jonowo-gazometrycznych. U pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie witaminą B12 stosuje się również hydroksykobalaminę.

Epizodom dekompensacji towarzyszy hiperamonemia, przy której wytyczne rekomendują podanie tzw. wymiataczy amoniaku (benzoesanu sodu, fenylomaślanu sodu, octanu fenylu) lub rozważenie podania kwasu kargluminowego. Jeżeli nie jest możliwe ustabilizowanie poziomu amoniaku we krwi konieczne jest rozpoczęcie dializowania.

Po ustabilizowaniu stanu pacjenta konieczne jest prowadzenie przez niego ścisłej diety, która polega na minimalizacji spożycia białka naturalnego, włączenie mieszanek zawierających jego suplement oraz podawanie karnityny .

W bardzo ciężkich przypadkach wykonuje się przeszczep wątroby i/lub nerki.

Epidemiologia

Częstość występowania acydurii metylomalonowej w Europie szacuje się pomiędzy 1:48 000, a 1:61 000 urodzeń.

Rokowanie

Rokowanie jest korzystniejsze u chorych z późnym początkiem choroby.

Rokowania są ogólnie słabe pomimo pozornie skutecznej terapii dietą niskobiałkową i karnityną, z wyjątkiem form MMA reagujących na witaminę B12 (głównie MMA cblA), które, jeśli zostaną zdiagnozowane i leczone w odpowiednim czasie mają lepsze rokowania.

Źródło: raport OT.422.45.2018

3.1.2. Acyduria izowalerianowa

Definicja

Acyduria (kwasica) izowalerianowa (ang. *isovaleric acidemia*, IVA), jest acydurią organiczną, dziedziczną autosomalnie recesywnie, charakteryzującą się niedoborem dehydrogenazy izowalerylo-CoA i dużą zmiennością kliniczną. Może ujawnić się w niemowlęctwie ostrymi objawami, takimi jak wymioty, słaby przyrost masy ciała, drgawki, letarg, charakterystyczny zapach „spoconych stóp”, ostre zapalenie trzustki, łagodne do ciężkiego opóźnienie rozwoju lub w okresie dzieciństwa kwasicą metaboliczną (wywołaną przez długotrwałe głodzenie, zwiększoną podaż bogatobiałkowych pokarmów czy infekcje). Klasyfikacja ICD-10: E71.1

Obraz kliniczny

Acyduria izowalerianowa może występować w postaci ostrej bądź przewlekłej okresowej. Objawy mogą wystąpić w dowolnym momencie życia, zarówno w pierwszym tygodniu po urodzeniu jak i w wieku dojrzałym. Charakterystycznymi objawami są ataki wymiotów, brak apetytu i apatia. Niemowlęta z acydurią izowalerianową stają się coraz bardziej apatyczne, czasem występuje także trzęsienie się lub drżenie. Często obserwuje się obniżenie temperatury ciała – hipotermię. W większości przypadków osoby chorey wydzielają silny zapach „spoconych stóp”. Okresowa postać choroby jest zazwyczaj spowodowana infekcją górnych dróg oddechowych bądź spożywaniem nadmiernej ilości białka w diecie. Zwykle następuje ciężka kwasica, we krwi oraz w tkankach stwierdza się obecność ciał ketonowych i istnieje ryzyko, że chory zapadnie w śpiączkę. Takie epizody zdarzają się najczęściej we wczesnym niemowlęctwie i dzieciństwie, a ich częstotliwość zmniejsza się wraz z dojrzewaniem. Dzieci chore na acydurię izowalerianową często wykazują naturalną awersję do spożywania białka

Etiologia i patogenez

Acyduria izowalerianowa jest to rzadka choroba genetyczna, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Występujące objawy są spowodowane niedoborem enzymu dehydrogenazy izowalerylo-CoA.

Diagnostyka

Acydurię izowalerianową można w niektórych przypadkach rozpoznać jeszcze przed porodem poprzez pomiar stężenia nieprawidłowych metabolitów w płynie owodniowym lub poprzez pomiar aktywności enzymu dehydrogenazy izowalerylo-CoA w płynie lub w tkankach pobranych z płodu bądź z macicy w trakcie ciąży (wykonanie amniopunkcji bądź biopsji kosmówki). Chorobę można także rozpoznać po narodzinach dzięki badaniom przesiewowym noworodków przy wykorzystaniu tandemowego spektrometru mas.

W ciężkich przypadkach choroba jest zwykle diagnozowana w pierwszych tygodniach życia, w oparciu o przeprowadzoną ocenę kliniczną, szczegółowy wywiad rodzinny oraz specjalistyczne badania. Badania laboratoryjne są prowadzone zazwyczaj na leukocytach bądź na fibroblastach, w celu potwierdzenia zmniejszonej aktywności enzymu dehydrogenazy izowalerylo-CoA. Dodatkowe badania laboratoryjne mogą ujawnić zbyt wysoki poziom kwasów i zwiększone nagromadzenie ciał ketonowych w tkankach i w płynach ustrojowych, świadczące o wystąpieniu kwasicy ketonowej. Charakterystyczną cechą choroby jest także zwiększenie stężenia glicyny we krwi i w moczu (hiperglicynemia oraz hiperglicynuria), wysokie stężenie amoniaku we krwi (hiperamoniemia), a także obniżony poziom płytek krwi oraz białych krwinek (małopłytkowość oraz neutropenia).

Diagnostyka acydurii metylomalonowej jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2019-2022.

Leczenie

W leczeniu acydurii izowalerianowej stosuje się suplementację L-karnityną oraz dietę ograniczającą spożycie aminokwasu – leucyny. Terapią ratującą życie jest codzienne podawanie glicyny w dawce 150-300 mg na dobę, co umożliwi prawidłowy wzrost oraz rozwój chorego. Pozostałe formy leczenia są terapią objawową oraz podtrzymującą.

Epidemiologia

Częstość występowania acydurii izowalerianowej w Stanach Zjednoczonych szacuje się na 1:250 000.

Rokowanie

Choroba może być śmiertelna, jeśli leczenie nie zostanie wdrożone natychmiastowo. Opisywano również przewlekły przebieg choroby z okresowymi zaostrzeniami, a także pacjentów bezobjawowych.

Źródło: raport OT.4311.18.2018

3.1.3. Acyduria propionowa

Definicja

Acyduria propionowa (ang. *propionic acidemia*, PA), zwana także kwasicą propionową, jest to organiczna kwasica spowodowana przez niedobór aktywności karboksylazy propionylo-koenzymu A. Enzym ten jest potrzebny podczas przemiany m.in. niektórych aminokwasów i cholesterolu. Choroba charakteryzuje się zagrażającymi życiu epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi oraz powikłaniem w postaci kardiomiopatii. Klasyfikacja ICD-10: E71.1.

Obraz kliniczny

Acyduria propionowa występuje w następujących postaciach: ciężkiej o początku w okresie noworodkowym, przerywanej o późnym początku oraz przewlekłej postępującej.

W postaci ciężkiej rozpoczynającej się w okresie noworodkowym w ciągu kilkunastu godzin bądź tygodni po urodzeniu, występują objawy pancytopenii oraz zespołu intoksykacji, takie jak np. zaburzenia karmienia, wymioty, zaburzenia świadomości.

W postaci przerywanej o późnym początku, choroba objawia się po roku lub później epizodami metabolicznej dekompensacji prowokowanymi katabolicznym stresem w przebiegu gorączki, wymiotów, urazu. U pacjentów mogą także wystąpić ostre przełomy neurologiczne charakteryzujące się dystonią, sztywnością, choreoatetozą i demencją, wywołaną zawałem zwojów podstawy.

W postaci przewlekłej choroba objawia się brakiem prawidłowego rozwoju i wzrostu, wymiotami, opóźnieniem rozwoju psychoruchowego, hipotonią, drgawkami i zaburzeniami ruchu.

Przebieg nieleczonej choroby nie jest dobrze scharakteryzowany, mimo że liczba powikłań i następstw jest dobrze znana. Większość informacji pochodzi z retrospektywnego opisu małej liczby przypadków. Śmiertelność w długim okresie czasu pozostaje wysoka, szczególnie dla pacjentów cierpiących na postać ciężką. U większości pacjentów, którzy osiągną dłuższy czas przeżycia występują upośledzenie rozwoju różnego stopnia i powikłania neurologiczne. Do powikłań występujących w przebiegu acydurii propionowej należą: niepełnosprawność intelektualna, neuropatia wzrokowa, kardiomiopatia, zespół wydłużonego QT, zapalenie trzustki, zapalenie skóry oraz zaburzenia immunologiczne.

Etiologia i patogeneza

Acyduria propionowa jest spowodowana występowaniem mutacji w genach PCCA (13q32) lub PCCB (3q21-q22) kodujących alfa i beta podjednostki karboksylazy propionylo-CoA. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny.

Leczenie

Podstawę leczenia stanowi odwrócenie katabolizmu poprzez zaprzestanie podaży białek i włączenie dożylnych płynów zawierających niebiałkowe źródło kalorii. W leczeniu hiperamonemii stosuje się benzoesan sodu, karbamyloglutaminian lub hemodializy.

Leczenie żywieniowe, a w szczególności ograniczenie spożycia białka ma kluczowe znaczenie w przewlekłym leczeniu pacjentów z acydurią propionową. Należy regularnie monitorować wzrastanie pacjentów. W detoksyfikacji stosuje się suplementację karnityną. Unikanie i właściwe leczenie epizodów metabolicznej dekompensacji wraz z odpowiednim leczeniem przewlekłym poprawia ostateczną sprawność intelektualną pacjentów, zapobiega upośledzeniu umysłowemu oraz zaburzeniom zachowania.

Epidemiologia

Częstość występowania choroby na świecie jest szacowana na 1 przypadek na 100 000 żywych urodzeń. Chorobowość wynosi 1-9 na 1 000 000 osób. Jednakże w niektórych krajach choroba ta występuje częściej, między innymi w Arabii Saudyjskiej.

Rokowanie

Wczesne wykrycie i leczenie prowadzi do spadku śmiertelności w pierwszym roku życia i zwiększa przeżycie we wczesnym dzieciństwie. Dzięki zastosowaniu leczenia można uniknąć ostrych przełomów z hiperamonemią, co zmniejsza ryzyko zgonu oraz wystąpienia upośledzenia umysłowego i niedowładów (zespołu pozapiramidowego). Jednakże odsetek pacjentów z zaburzeniami rozwoju poznawczego wśród pacjentów z acydurią propionową wciąż pozostaje wysoki. Wpływ wczesnej transplantacji wątroby na dalsze rokowanie nadal nie jest w pełni wyjaśniony i konieczne są dalsze badania.

Źródło: raport OT.422.46.2018

3.1.4. Kwasica glutarowa

Definicja

Acyduria glutarowa typu I (ang. *glutaric acidemia type-1*, GA I), zwana także inaczej niedoborem dehydrogenazy glutarylo-CoA (ang. *glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency*, GDD) jest zaburzeniem neurometabolicznym dziedziczonym autosomalnie recesywnie, należąca do chorób rzadkich. Charakteryzuje się przełomami ostrej encefalopatii, które powodują uszkodzenia w prążkowie oraz poważne zaburzenia ruchu o charakterze dystonii i dyskinezy. Klasyfikacja ICD-10: E71.3.

Obraz kliniczny

U 75% chorych na GA I w wieku niemowlęcym obserwuje się makrocefalię, hipotonię oraz drażliwość. U niektórych osób objawy nie występują. W przypadku dzieci niezdiagnozowanych, pierwszy przełom encefalopatyczny ma miejsce pomiędzy 3. a 36. mies. życia i zazwyczaj jest związany z gorączką, bądź przebyłym szczepieniem czy też zabiegiem chirurgicznym. Przełom encefalopatyczny charakteryzuje się hipotonią, utratą zdolności motorycznych i drgawkami, które powodują obustronne uszkodzenia prążkowiec z ciężką wtórną dystonią, a także czasem z krwotokiem podtwardówkowym i siatkówki. Acyduria glutarowa typu I może w niektórych przypadkach prowadzić do hipoglikemii i kwasicy. Przełomy encefalopatyczne mijają u dzieci powyżej 6. roku życia, które są odpowiednio leczone. Choroba może mieć późny lub skryty początek.

Etiologia i patogenez

Choroba jest spowodowana mutacjami w genie *GCDH*, który znajduje się na chromosomie 19p13.2, zaangażowanym w szlaki kataboliczne L-lizyny, L-hydroksylizyny i L-tryptofanu. W genie *GCDH* odnotowano ponad 200 mutacji. W przebiegu choroby dochodzi do nagromadzenia kwasu glutarowego (ang. *glutaric acid*, GA), kwasu 3-hydroksyglutarowego (3-OH-GA) i glutakonowego oraz glutarylkarnityny w płynach ustrojowych.

Diagnostyka

W przypadku bezobjawowej postaci choroby rozpoznanie może nastąpić podczas rutynowych przesiewowych badań noworodków. Jeżeli natomiast badania takie nie są dostępne, należy postawić rozpoznanie na podstawie występujących objawów klinicznych, a następnie zweryfikować w oparciu o badania neuroradiologiczne, w których wykrywa się uszkodzenia jąder podstawnych. Rozpoznanie choroby ostatecznie potwierdza analiza genetyczna lub pomiar podwyższonych poziomów GA, 3-OH-GA, kwasu glutakonowego i glutarylkarnityny w ilościowej analizie kwasów organicznych w moczu, przy wykorzystaniu chromatografii gazowej ze spektrometrią mas lub tandemowej spektrometrii masowej (diagnostyka acylokarnityny).

Często GA I jest rozpoznawane błędnie. Rozpoznanie różnicowe obejmuje m.in. zapalenie mózgu, zespół Reye'a, rodzinną niemowlęcą obustronną martwicę zlokalizowaną w prążkowie, uszkodzenie mózgu wywołane szczepieniem.

W rodzinach obarczonych ryzykiem można przeprowadzić badania prenatalne, polegające na analizie enzymatycznej *GCDH* (ang. *glutaryl-CoA dehydrogenase*) kosmówki lub poprzez pomiar poziomu GA w płynie owodniowym.

Diagnostyka acydurii metylomalonowej jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2019-2022.

Leczenie

Terapia osób chorych obejmuje obecnie stosowanie diety o niskiej zawartości lizyny oraz suplementację karnityną. Zwiększona ilość glutarylokarnityny w przebiegu choroby powoduje zmniejszenie zawartości karnityny w organizmie. Dlatego podstawowym lekiem stosowanym w GA I jest L-karnityna, podawana na stałe doustnie w dużych dawkach. L-karnityna ma działanie odtruwające, ponieważ łączy się z toksycznym kwasem glutarowym i tworzy związek zwany glutarylokarnityną, który jest bezpieczny i wydalany z moczem.

W przypadku ostrych epizodów należy zwiększyć podaż energii (20-100% powyżej zalecanego dziennego spożycia), wyeliminować naturalne białko przez 24-48 godzin, a następnie je przywrócić. Należy także podwoić dawkę suplementowanej L-karnityny oraz ściśle monitorować mocz, glukozę, elektrolity, balans płynów oraz stan wątroby. Konieczne jest przestrzeganie zaleceń terapeutycznych medycyny ratunkowej, aby zapobiec uszkodzeniu neuronów i późniejszej wtórnej dystonii.

Epidemiologia

Acyduria glutarowa typu I występuje najczęściej u rdzennej ludności w Kanadzie, Podróżników Irlandzkich oraz w plemienu Lumbee w Ameryce Północnej. Częstość występowania szacuje się na 1:40 000 – 1:80 000.

Rokowanie

Rokowanie jest zależne od szybkości rozpoznania choroby oraz od podjętego leczenia. Obecnie acydurię glutarową typu I klasyfikuje się jako chorobę neurometaboliczną, którą można leczyć.

Źródło: raport OT.4311.18.2018

3.1.5. Cytrulinemia

Definicja

Cytrulinemia wynika z deficytu syntazy kwasu argininobursztynowego, w której dochodzi do gromadzenia się cytruliny. Jest autosomalnym recesywnie dziedzicznym zaburzeniem metabolizmu cyklu mocznikowego i detoksykacji amoniaku charakteryzującym się podwyższonym stężeniem cytruliny w surowicy i amoniaku. Choroba objawia się wieloma objawami, w tym noworodkową encefalopatią hiperamonemiczną z letargiem, napadami padaczkowymi i śpiączką; zaburzenia czynności wątroby we wszystkich grupach wieku; epizody hiperamonemii i objawów neuropsychiatrycznych u dzieci lub dorosłych lub w niektórych przypadkach mogą być bezobjawowe (wykryte w programach badań przesiewowych noworodków). Cytrullinemia jest podzielona na dwie główne grupy, które są kodowane przez różne geny. Klasyfikacja ICD-10: E72.2.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny jest niejednorodny, od ciężkiej postaci noworodkowej (źle rokującej), do bezobjawowego. Pacjenci z łagodną postacią choroby zwykle dobrze odpowiadają na leczenie, choć nierzadko stwierdza się lekkie lub umiarkowane upośledzenie umysłowe.

Diagnostyka

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się hiperamonemię i podwyższone stężenie cytruliny w osoczu oraz umiarkowane wydalanie kwasu orotowego z moczem. Potwierdzenie rozpoznania stanowi oznaczenie aktywności enzymu w fibroblastach lub analiza DNA.

Leczenie

W hiperamonemiach wrodzonych skuteczność leczenia warunkowana jest jego wczesnym wdrożeniem, koniecznie przed wystąpieniem śpiączki. Terapia ma na celu jak najszybszą eliminację amoniaku z organizmu, co warunkuje zminimalizowanie ryzyka uszkodzeń OUN i zgonu. Najefektywniejsza metoda to hemodializa. Inne to uruchomienie alternatywnych dróg metabolicznych przez dożylnie podanie benzoesu sodu i fenyloalaninu oraz dożylnego preparatu argininy. Należy pamiętać o ograniczeniu białka w diecie przy zachowaniu wysokiej liczby kalorii w postaci stężonej glukozy i lipidów oraz suplementacji niezbędnych aminokwasów. W pewnych przypadkach można rozważyć transplantację wątroby, ew. z wcześniejszym przeszczepem komórek wątroby.

Epidemiologia

Choroba występuje z częstością 1-9/100 000.

Rokowanie

Dzieci zdiagnozowane i u których zastosowano odpowiednie leczenie przeżywają przez czas nieokreślony, zwykle ze znacznym deficytem neurologicznym. Wszystkie dzieci ze szczytowym stężeniem amoniaku

w osoczu większym niż 480 $\mu\text{mol/L}$ lub początkowym stężeniem amoniaku w osoczu większym niż 300 $\mu\text{mol/L}$ mają upośledzenie funkcji poznawczych. Najdłuższe przeżycie nieleczzonego niemowlęcia z klasyczną cytrulinemią typu I wynosi 17 dni.

Źródło: raport OT.4311.20.2018

3.1.6. Deficyt syntazy karbamylfosforanu

Definicja

Niedobór syntazy karbamylfosforanowej 1 (CPS1D) jest rzadkim i ciężkim zaburzeniem metabolizmu cyklu mocznikowego, charakteryzującym się najczęściej występowaniem ciężkiej hiperamonemii u noworodków, która występuje kilka dni po urodzeniu i objawia się letargiem, wymiotami, hipotermią, drgawkami, śpiączką i zgonem lub prezentacją poza okresem noworodkowym w dowolnym wieku z (czasem) łagodniejszymi objawami hiperamonemii. Klasyfikacja ICD-10: E72.2

Obraz kliniczny

Niedobór syntazy fosforanu karbamoilu I jest chorobą dziedziczną, która powoduje gromadzenie się amoniaku we krwi (hiperamonemia). Amoniak, który powstaje, gdy białko ulega rozkładowi w organizmie, jest toksyczny, jeśli poziom staje się zbyt wysoki. Mózg jest szczególnie wrażliwy na działanie nadmiaru amoniaku.

W pierwszych dniach życia niemowlęta z niedoborem fosforanu karbamoilu I zazwyczaj wykazują działanie hiperamonemii, które mogą obejmować niezwykle senność, słabo regulowaną szybkość oddychania lub temperaturę ciała, niechęć do karmienia, wymioty po karmieniu, niezwykle ruchy ciała, drgawki, lub śpiączka. Osoby dotknięte chorobą, które przeżyją okres noworodka, mogą doświadczyć nawrotu tych objawów, jeśli dieta nie jest starannie zarządzana lub jeśli występują infekcje lub inne stresory. Mogą także mieć opóźniony rozwój i niepełnosprawność intelektualną. U niektórych osób z niedoborem syntazy fosforanu karbamoilu I objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą być mniej nasilone i pojawiać się w późniejszym okresie życia.

Etiologia i patogenezą

CPS1D jest wynikiem mutacji w genie CPS1 (2p), który koduje syntazę karbamoilofosforanową I (CPS1), enzym zlokalizowany w macierzy mitochondrialnej hepatocytów i komórek nabłonkowych błony śluzowej jelit, który kontroluje pierwszy etap cyklu mocznikowego, w którym znajduje się amoniak przekształcony w fosforan karbamoilu. Mutacje w tym genie prowadzą do przerwania cyklu mocznikowego, a nadmiar azotu nie jest przekształcany w mocznik w celu wydalenia przez nerki, co prowadzi do hiperamonemii.

Diagnostyka

Badania genetyczne w kierunku mutacji powodujących chorobę oraz analiza obecnych u dziecka objawów.

Leczenie

Dieta z ograniczeniem białka; podawanie leków (np. benzoesu sodu); w niektórych przypadkach przeszczep wątroby.

Epidemiologia

Częstość występowania oszacowano na 1/1 300 000 żywych urodzeń w Stanach Zjednoczonych. Naukowcy z Japonii oszacowali, że występuje u 1 na 800 000 noworodków w tym kraju.

Rokowanie

Im szybciej rozpoznana i leczona, tym lepsze prognozy leczenia.

Źródło: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=147 , <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/carbamoyl-phosphate-synthetase-i-deficiency#resources> (dostęp: 05.04.2019 r.)

3.1.7. Choroba syropu klonowego

Definicja

Choroba syropu klonowego (MSUD) (ang. *maple syrup urine disease*) jest wrodzoną wadą metabolizmu, w wyniku której organizm nie jest w stanie prawidłowo rozkładać aminokwasów rozgałęzionych takich jak leucyna, izoleucyna i walina. Przyczyną choroby jest niedobór lub brak aktywności kilku enzymów, dokładniej - całego kompleksu enzymatycznego – tak zwanej dehydrogenazy rozgałęzionych α -ketokwasów, które w organizmie odpowiadają za rozkład aminokwasów rozgałęzionych. Zaburzenie wywołane jest mutacją w obrębie genów:

BCKDHB, BCKDHA, DBT. W MSUD zahamowanie reakcji biochemicznych na poziomie dehydrogenazy rozgałęzionych α -ketokwasów powoduje gromadzenie się zarówno α -ketokwasów, jak i leucyny, izoleucyny i waliny we krwi, w płynie mózgowo-rdzeniowym i moczu, a to z kolei wywołuje objawy chorobowe i często prowadzi do zespołu intoksykacji.

Klasyfikacja

Wyróżnia się kilka odmian choroby:

- klasyczną – stężenie aminokwasów rozgałęzionych (zwłaszcza leucyny) wzrasta we krwi do wartości 1000 – 5000 $\mu\text{mol/L}$. Aktywność enzymu BCKAD wynosi od 0 do 2% normy. Początkowo choroba nie daje objawów. U noworodka nie obserwuje się żadnych niepokojących zmian. Pojawiają się one jednak już po kilku dniach. Dziecko nie ma siły ssać piersi mamy, jest apatyczne. Jego waga spada, dręczą go bezdechy i napady drgawek. Niektóre dzieci zapadają w śpiączkę.
- przerywaną – aktywność enzymu BCKAD wynosi 5 –20% normy. Tylko w czasie ostrej dekompensacji wzrasta stężenie leucyny do wartości 400 – 2000 $\mu\text{mol/L}$. Podobnie jak w przypadku formy klasycznej choroby syropu klonowego, tak i w przypadku postaci przerywanej początkowo nie występują kłopoty zdrowotne, wskazujące na tę wadę. Tym razem jednak pierwsze objawy pojawiają się dopiero po kilku miesiącach, często na skutek dużego stresu u dziecka, szczepienia, rozszerzenia jego diety. Ogólny rozwój dziecka jest prawidłowy, jednak kolejne stresujące sytuacje mogą spowodować nawroty. Ta forma choroby objawia się między 5 miesiącem a 2. rokiem życia dziecka.
- pośrednią – stężenie leucyny wzrasta do 50 – 1000 $\mu\text{mol/L}$. Aktywność BCKAD mieści się w granicach 3-30% normy. Oprócz rzadko pojawiających się, nieznacznych opóźnień w rozwoju dziecka ta postać choroby syropu klonowego nie daje żadnych objawów. W związku z tym jest również rzadko diagnozowana.
- tiamino zależną – stężenie leucyny i aktywność BCKAD występuje podobnie jak w przypadku postaci pośredniej. Bardzo podobna do postaci pośredniej. Przebiega bezobjawowo, a jej leczenie umożliwia podawanie choremu dziecku witaminy B1, obniżającej stężenie aminokwasów rozgałęzionych w organizmie.

Obraz kliniczny i rozpoznanie

Chorobę rozpoznaje się na podstawie stwierdzenia obecności kwasów organicznych (kwasu α -ketoizokapronowego (KIC), kwasu α - keto-metylowalerianowego (KMV), kwasu α - keto-izowalerianowego (KIV)) w surowicy i moczu. Badanie wykonuje się metodą GC-MS. Natomiast metodą tandemowej spektrometrii masowej określa się wysokość stężenia w surowicy aminokwasów (leucyny, izoleucyny i waliny), co również jest podstawą do zdiagnozowania choroby. Chorobę syropu klonowego można też potwierdzić analizą aktywności enzymu BCKAD w leukocytach, a także w hodowli fibroblastów skóry dziecka.

Etiologia i patogenez

Choroba syropu klonowego jest dziedzina i dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Oznacza to, że aby pojawiło się ryzyko wystąpienia tej choroby u dziecka, zarówno matka jak i ojciec mogą być zdrowi, ale muszą być nosicielami wadliwego genu. W przypadku otrzymania przez dziecko obu kopii wadliwego genu po rodzicach, zachorowanie przez nie jest w 100% pewne. Natomiast jeżeli otrzyma tylko jedną kopię genu od matki lub ojca, zostaje wtedy kolejnym nosicielem choroby i może przekazać ją swojemu potomstwu. Obydwie kopie wadliwego genu powodują brak enzymu dehydrogenazy α -ketokwasów aminokwasów rozgałęzionych (BCKAD), który bierze udział w rozkładzie aminokwasów rozgałęzionych.

Epidemiologia

Choroba ta jest dość rzadka. Dotyka około 1 na 185 000 dzieci na całym świecie. W Polsce choroba ta wykrywana jest w badaniu przesiewowym, natomiast jej częstotliwość wynosi 1 : 250 000. Nazwa choroby syropu klonowego związana jest z charakterystyczną oznaką schorzenia – moczem, którego zapach przypomina woń otrzymywanego z klonu kanadyjskiego syropu.

Metody leczenia i rokowanie

W okresie wykrycia choroby zaleca się całkowite wyeliminowanie białka z diety. Leczenie polega zwykle na dożylnym dostarczaniu stężonych roztworów glukozy oraz lipidów do naczyń centralnych. W przypadku okazania się, że naturalne mechanizmy detoksykacji organizmu są niewystarczające, konieczne jest zastosowanie metod takich jak hemodializa lub dializa otrzewnowa w celu oczyszczenia organizmu dziecka z toksycznych produktów rozkładu aminokwasów. Po osiągnięciu wyrównania biochemicznego dalsze postępowanie polega na stosowaniu specjalnej diety o niskiej zawartości białka. Stopniowo można wprowadzać produkty naturalne bogate w białko. Niezbędne jest przestrzeganie diety, aby zapobiec uszkodzeniu układu nerwowego. Bardzo ważna jest również pomoc dietetyka oraz kontrola zarówno lekarska jak i rodzicielska. Skuteczność leczenia jest zróżnicowana, w zależności od głębokości defektu przemiany materii i od czasu rozpoczęcia terapii. Dzieci nieleczone umierają zwykle pod koniec pierwszego roku życia. Rozpoczęcie leczenia

w pierwszym tygodniu życia w znacznym stopniu ogranicza skutki choroby. Odległe rokowanie w MSUD jest jednak ostrożne.

Dieta w chorobie syropu klonowego

Osoba, u której występuje choroba syropu klonowego, musi bezwzględnie przez całe życie stosować dietę ograniczającą dostarczanie do ustroju produktów, które zawierają wskazane aminokwasy. Nie mogą one zostać całkowicie wyeliminowane, gdyż są związkami egzogennymi, czyli takimi, których organizm nie ma możliwości samodzielnie wytworzyć. Zachodzi więc konieczność dostarczania ich niewielkich ilości wraz z pożywieniem. Te konkretne aminokwasy wchodzą w organizmie w skład białek odpowiadających za szereg istotnych funkcji, w tym również budulcowych, co jest szczególnie istotne w przypadku dzieci. Ilość aminokwasów rozgałęzionych, jakie zostaną dostarczone do organizmu, należy ograniczyć jedynie do niezbędnego minimum, które pozwoli na zapewnienie prawidłowego wzrostu dziecka z tym schorzeniem. Dokładna ilość dobierana jest indywidualnie, istotne są tu takie wyznaczniki jak wiek, waga ciała, czy też poziom tolerancji. Zapewnienie odpowiedniego poziomu tych składników w pożywieniu pozwala na zabezpieczenie układu nerwowego przed uszkodzeniem. Pośród podstawowych źródeł leucyny, izoleucyny oraz waliny, dla osób z chorobą syropu klonowego wymienia się: warzywa oraz owoce, ziemniaki, niewielkie ilości kasz oraz mleka. Występuje w nich niska wartość biologiczna białka. Pośród produktów bezpiecznych, w których składzie nie występuje białka, lub są to śladowe ilości, znajdują się: miód, cukier, powidła, dżem, napary ziołowe, herbata, margaryna, smalec, oleje roślinne. Chory, absolutnie nie może spożywać następujących produktów: ryby, mięso, wędliny, mleko, jajka, sery oraz wszystkie produkty na ich bazie. Występuje w nich bowiem wysoka wartość biologiczna białka. Zalecane jest, aby osoba / dziecko chorujące na zespół syropu klonowego przebywało pod stałą kontrolą dietetyka, który będzie układał odpowiedni jadłospis. Dokładny skład diety uzależniony będzie od aktualnego stężenia aminokwasów w osoczu krwi dziecka. W diecie na stałe stosowane są preparaty tzw. białkozastępcze, w których składzie nie znajdujemy aminokwasów rozgałęzionych. Karmienie piersią dziecka z chorobą syropu klonowego nie jest całkowicie zabronione. Jednak wymaga ścisłej współpracy z lekarzem.

Źródło: raport OT.4311.7.2018

3.1.8. Zespół Wolfa-Hirschhorna

Definicja

Zespół wad wrodzonych, uwarunkowany genetycznie. Większość dzieci z tym zespołem nie dożywa dwóch lat. Charakteryzuje się małogłowie, anomaliami twarzy i dysmorfiami, a także upośledzeniem umysłowym i wieloma innymi wadami. Klasyfikacja ICD-10 Q93.3.

Obraz kliniczny

Dzieci z zespołem nie żyją długo. W pierwszych latach umiera około 1/3 pacjentów. Najczęściej rodzi się jako martwy płód lub umiera w okresie okołoporodowym, albo w ciągu pierwszego roku życia. Dziecko zwykle nie dożywa diagnozy. Ponad 30% dzieci umiera przed pierwszym rokiem życia. Do przyczyn śmierci zalicza się poważne wady serca, silny napad drgawek padaczkowych, zachłystowe zapalenie płuc i zakażenia. Podczas ciąży stwierdza się opóźniony wzrost i rozwój wewnątrzmaciczny, słabe ruchy płodu oraz hipertrofię łożyska i nieprawidłowe ułożenie płodu. Fenotyp charakteryzuje występowanie małych i dużych anomalii. W zespole Wolfa-Hirschhorna charakterystyczne są wady wrodzone serca, układu oddechowego, pokarmowego, moczowego, płciowego i odpornościowego. Najczęściej występujące wady serca to ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, zwężenie tętnicy płucnej, ubytek przegrody międzykomorowej, przetrwały przewód tętniczy, niedomykalność zastawki aortalnej oraz tetralogia Fallota. U dzieci z zespołem Wolfa-Hirschhorna pojawiają się stereotypie ruchowe.

Etiologia i patogeneza

Delecja krańcowego prążka krótkiego ramienia chromosomu czwartego – 4p16.3. Rozmiar delecji nie zawsze przesądza o ciężkości objawów u dziecka. 80% przypadków to efekt nowej delecji, a w 20% skutek nosicielstwa translokacji zrównoważonej u jednego z rodziców. Delecje większe niż 3 Mb wydają się być związane z większym ryzykiem wad serca i rozszczepu podniebienia.

Diagnostyka

Badania cytogenetyczne, obrazowe - zdjęcia rentgenowskie, TK, MRI, ECHO serca, USG narządów wewnętrznych, EEG, badanie słuchu i okulistyczne, konsultacja pedagogiczna. USG, amniopunkcja, biopsja kosmówki, kordocenteza z pobraniem materiału do badań genetycznych. Wskazane jest wykonanie badań cytogenetycznych u rodziców dziecka z zespołem Wolfa-Hirschhorna. Pozwoli to na określenie nosicielstwa i ewentualnego ryzyka wystąpienia syndromu w następnych ciążach.

Leczenie

Leczenie jest objawowe i wielodyscyplinarne, wymaga zastosowania różnorodnych programów rehabilitacyjnych, leczenia napadów padaczkowych (kwas walproinowy z lub bez etosuccimidu) i terapii żywieniowych.

Epidemiologia

Choroba ma szacowaną częstość występowania 1: 50 000 urodzeń.

Rokowanie

Dzieci dotknięte zespołem umierają często przed ukończeniem 2. roku życia, jednakże zdarzają się przypadki osób, które dożyły 30. roku życia.

Źródło: <https://chorobyrazdkie.blogspot.com/2012/08/zespo-wolfa-hirschhorna.html> (dostęp: 08.04.2019 r.)

3.1.9. Hiperamonemia typu II

Definicja

Niedobór transkarbamylazy ornitynowej (OTCD) (ICD-10: E72.4) jest zaburzeniem metabolizmu cyklu mocznikowego i detoksykacji amoniaku. Stan nieprawidłowy polegający na podwyższeniu poziomu amoniaku we krwi, czyli ponad 80 $\mu\text{mol/l}$, a u noworodków ponad 110 $\mu\text{mol/l}$.

Hiperamonemia pierwotna odnosi się do wrodzonych deficytów enzymów (których występowanie skutkuje zaburzeniem cyklu mocznikowego, ang. *urea cycle disorders*, UCD) uczestniczących w cyklu kwasu mocznikowego, skutkujących gromadzeniem się amoniaku w ciele pacjenta.

Obraz kliniczny

Hiperamonemia objawia się hipotonią, napadami padaczkowymi, wymiotami i zmianami neurologicznymi (włączając w to stupor). Może, poprzez inhibicję sekrecji insuliny, mieć również efekt diabetogenny. Hiperamonemia może powodować nieodwracalne zmiany dla rozwijającego się mózgu obejmujące: zaburzenia postawy, zaburzenia funkcji poznawczych, napady padaczkowe i porażenie mózgowie. Całkowity czas trwania śpiączki hiperamonemicznej oraz maksymalne stężenie amoniaku (lecz nie szybkość jego usuwania) jest ujemnie skorelowany z prognozą neurologiczną pacjenta. Dotyczy to stężenia amoniaku przekraczającego 300 $\mu\text{mol/l}$. Pozostawienie pacjenta bez odpowiedniego leczenia może skutkować zgonem.

Poważny deficyt lub całkowity brak aktywności któregokolwiek z 4 pierwszych enzymów cyklu (CPS1, OTC, ASS, ASL) lub enzymu dostarczającego kofaktor (NAGS) skutkuje nagromadzeniem w ciągu pierwszych dni życia amoniaku lub metabolitów będących prekursorami w cyklu kwasu mocznikowego.

Etiologia i patogenez

Przyczyną są mutacje w genie OTC, co doprowadza do różnego stopnia niedoboru enzymu transkarbamylazy ornitynowej, a przez to do hiperamonemii typu II.

Diagnostyka

Zaburzenia cyklu kwasu mocznikowego diagnozuje się w oparciu o wyniki badania klinicznego, biochemicznego i molekularnego.

- Zaleca się zebranie historii rodzinnej do trzech pokoleń wstecz, łącznie z krewnymi (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci), u których występują objawy sugerujące UCD.
- Badanie fizykalne w zasadzie nie pozwala na postawienie diagnozy różnicującej pomiędzy 6 typami UCD. Jednakże łamliwość włosów może zasugerować deficyt ASL, a postępująca spastyczność kończyn dolnych może wskazywać na deficyt arginazy.
- Diagnostyka laboratoryjna:
 - podwyższone stężenie amoniaku w surowicy krwi jest zazwyczaj pierwszą nieprawidłowością stwierdzoną na podstawie badań laboratoryjnych;
 - wyniki ilościowej analizy aminokwasów w osoczu mogą być wykorzystane do postawienia wstępnej diagnozy;
 - ocena stężenia cytruliny w osoczu pozwala na stwierdzenie czy defekt dotyczy dystalnej lub proksymalnej części cyklu kwasu mocznikowego;

- oznaczenie poziomu kwasu orotowego w moczu pozwala odróżnić deficyt CPS1 od deficytu OTC.
- Badania genetyczne są wykorzystywane do diagnostyki, detekcji nosiciela i diagnostyki prenatalnej dla wszystkich sześciu UCD.
 - W przypadku, gdy badania genetyczne są niejednoznaczne, można przeprowadzić badania aktywności enzymów:
 - deficyt CPS1, OTC lub NAGS: biopsja wątroby
 - deficyt ARG1: erytrocyty
 - deficyt ASS i ASL: fibroblasty.

Leczenie

Celem leczenia pacjentów z UCD jest normalizacja poziomu amoniaku oraz stężenia aminokwasów w osoczu krwi. Podstawowe postępowanie medyczne obejmuje interwencje dietetyczne oraz farmakoterapię.

W terapii ostrej hiperamonemii w celu obniżenia stężenia amoniaku w surowicy krwi stosuje się dializę i hemofiltrację. Leczenie obejmuje również dożylną podawanie chlorowodoru argininy i leków wymiatających azot w celu wydalenia nadmiaru azotu szlakami alternatywnymi. Postępowanie dietetyczne obejmuje ograniczenie przyjmowania białek (od 12 do 24 godzin) w celu ograniczenia spożywanego azotu, a podaż kalorii uzupełnia się węglowodanami i tłuszczami.

Epidemiologia

OTCD jest najczęstszym typem zaburzenia cyklu mocznikowego. Częstość występowania szacuje się od 1 / 56,500 do 1/77 000 żywych urodzeń

Rokowanie

Rokowanie zależy od ciężkości choroby, jednakże uważane jest za słabe w szczególności u pacjentów neonatologicznych. Bez wczesnej diagnozy i leczenia epizodów hiperamonemii, wyniki neurologiczne są złe.

Źródła: raport AOTM-OT-431-20/2014, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=664 (dostęp: 05.04.2019 r.)

3.1.10. Zespół hipoglikemia-hiperamonemia (HI/HA)

Definicja

Zespół hipoglikemia-hiperamonemia jest rzadką chorobą genetyczną spowodowaną aktywacją mutacji GLUD1, genu dehydrogenazy glutaminianowej (GDH). Przypadki rodzinnego występowania wskazują na dziedziczenie autosomalne dominujące. HI/HA jest drugą co do częstości przyczyną hipoglikemii hiperinsulinemicznej u niemowląt i najczęściej jest najcięższą łagodną odmianą CHI. Charakterystyczną cechą zespołu HI/HA jest bezobjawowa, długotrwałe utrzymująca się hiperamonemia (zwiększenie stężenia amoniaku w osoczu). W zespole HI/HA nawracające drgawki hipoglikemiczne najczęściej pojawiają się między 2 a 7 mc. życia. Pacjenci z tym zespołem są podatni na leczenie dietetyczne i farmakologiczne. Ciężkość objawów hipoglikemii jest zmienna, natomiast poprawa następuje zwykle po podaniu diazoksydu. Klasyfikacja ICD-10: E72.8.

Obraz kliniczny

Hipoglikemia jest wywołwana na czczo lub bogatym w białko posiłkiem (hipoglikemia wrażliwa na leucynę) i jest łatwo kontrolowana przez diazoksyd. Obserwuje się bezobjawową i uporczywą hiperamonemię (około 3 do 5 razy normalny zakres). Dzieci z HI/HA często mają ataki padaczkowe (najczęściej atypowe lub nieobecne) i trudności w nauce. Nieprawidłowości neurologiczne wydają się nie mieć związku z hipoglikemią.

Etiologia

Dehydrogenaza glutaminianowa (GDH) jest enzymem macierzy mitochondrialnej, który katalizuje oksydacyjną deaminację glutaminianu, dającą alfa-ketoglutaran i produkt uboczny amoniaku. Wytwarzanie alfa-ketoglutaranu prowadzi do wzrostu wewnątrzkomórkowego ATP powodującego zamknięcie kanałów potasowych wrażliwych na ATP (SUR1 / Kir6.2). To z kolei prowadzi do napływu jonów wapnia i wynikająca z tego depolaryzacja komórkowa wyzwała wydzielanie insuliny z komórek beta trzustki.

Epidemiologia

Częstość występowania szacuje się na 1 na 200 000. Najczęściej choroba ta występuje u noworodków.

Źródło: raport Nr: AOTM-OT-431-05/2013, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=35878 (dostęp 05.04.2019 r.)

3.2. Liczebność populacji

Analitycy Agencji zwrócili się do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego: Basic-p w ocenianych wskazaniach. W toku prac nad analizą uzyskano opinię dotyczącą liczebności populacji docelowej od jednego eksperta – Pana prof. dr hab. n. med. Janusza Książyka.

Według opinii eksperta Pana prof. dr hab. n. med. Janusza Książyka: „Wszyscy wymienieni pacjenci skorzystają ze stosowania preparatu Basic-p. Szczególne zastosowanie dotyczyć będzie pacjentów narażonych na dekompensację metaboliczną (infekcja, wymioty, biegunka, szczepienia, stres) lub w czasie dekompensacji metabolicznej.”

Tabela 1. Liczebność populacji z analizowanym wskazaniem oraz liczebność populacji, w której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, na podstawie opinii eksperta

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego
Acyduria metylomalonowa	<20	<1	60%
Acyduria izowalerianowa	b.d.	b.d.	40%
Acyduria propionowa	<20	<1	80%
Kwasica glutarowa	b.d.	b.d.	40%
Cytrulinemia	<5	<1	90%
Deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1)	<5	<1	90%
Choroba syropu klonowego	25-30	<1	60%
Zespół Wolfa-Hirschhoma	b.d.	b.d.	b.d.
Hiperamonemia typu II	20-30	<10	90%
Zespół hiperglikemia-hiperamonemia	b.d.	b.d.	b.d.

Źródło: korespondencja

Z danych MZ otrzymanych wraz z pismem zleającym wynika, że łącznie w latach **07.2016-01.2019 dwudziestu trzech pacjentów** (liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach) złożyło wniosek o sprowadzenie z zagranicy preparatu Basic-p wraz z jego refundacją w omawianych wskazaniach, na łączną liczbę **1095 opakowań**. Szczegółowe dane otrzymane wraz z wnioskiem MZ przedstawia tabela w rozdz. 9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego Basic-p nie znajduje się w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w latach 07.2016 – 01.2019 produkt ten był sprowadzany z zagranicy w ramach importu docelowego. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Basic-p.

Tabela 2. Informacje* dotyczące żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Basic-p

Nazwa żywności specjalnego przeznaczenia medycznego	Basic-p
Podmiot odpowiedzialny	Milupa Nutricia GmbH
Droga podania	Podanie doustne
Skład jakościowy i ilościowy*	<p>100 g proszku zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> 62 g węglowodanów (w tym 0,8 g glukozy; 1,6 g maltozy; 60 g polisacharydów); 32 g tłuszczu (w tym 13,2 g tłuszczy nasyconych, 5,8 g tłuszczy nienasyconych (5,2 g kwasu linolowego i 0,5 g kwasu α-linolenowego)); 0,51 g chlorku sodu; witaminy: 400 μg RE[^] witaminy A, 0,3 mg witaminy B1, 0,4 mg witaminy B2, 0,4 mg witaminy B6, 0,9 μg witaminy B12, 50 μg kwasu foliowego, 2,5 mg witaminy B5, 4,6 mg witaminy B3, 22 μg biotyny, 45 mg witaminy C, 7 μg witaminy D3, 6 mg α-TE# witaminy E, 22,1 μg witaminy K1; składniki mineralne i in.: 400 mg potasu, 410 mg wapnia, 270 mg chlorków, 240 mg fosforu, 205 mg sodu, 40 mg magnezu, 6,4 mg żelaza, 3,9 mg cynku, 0,34 mg miedzi, 57 μg jodu, 0,5 mg manganu, 20 μg chromu, 24 μg molibdenu, 0,2 mg fluor, 6 μg seleniu oraz 90 mg choliny, 100 mg mioinozytolu, 9,8 mg L-karnityny, 0,1 g azotu niebiałkowego. <p>Wartość energetyczna 100 g: 2238 kJ (536 kcal). Osmolalność: 130-150 mOsmol/kg H₂O; osmolarność: 120-140 mOsmol/l.</p>
Opakowanie	puszka á 400g
Postać farmaceutyczna	proszek
Wskazania	Do postępowania dietetycznego u niemowląt od urodzenia do ukończenia 1. roku życia oraz u starszych dzieci jako uzupełnienie diety.
Przygotowanie preparatu	13 g proszku + 87 ml wody = 100 ml Basic-p; preparat można dodawać do napojów i potraw. Tolerowane białka i (lub) aminokwasy mogą być dodawane do przygotowanego preparatu. Porcje do karmienia należy przygotować bezpośrednio przed spożyciem.
Dawkowanie	Uzależnione od wieku, masy ciała i stanu metabolicznego pacjenta
Środki ostrożności	Należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza. Stosować tylko w przypadku zaburzeń metabolizmu aminokwasów i białek. Preparat nie nadaje się do podawania pozajelitowego.

* tłumaczenie za pomocą tłumacza internetowego, obarczone niepewnością; [^]RE (ang. *retinol equivalent*) – ekwiwalent retinolu; # α -TE – ekwiwalent α -tokoferolu

Źródło: <https://www.nutriciamedical.be/fr-BE/Catalogue/Milupa/Milupa%20Basic-p> (dostęp: 09.04.2019 r.)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Oceniana technologia nie była do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię odnośnie do preparatu Basic-p w ocenianych wskazaniach. W toku prac Agencja otrzymała opinię od 3 ekspertów: Pana prof. dr hab. n. med. Janusza Książyka, Pani dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej – Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej oraz Pani dr n. med. Joanny Taybert – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie pediatrii metabolicznej. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie MZ.

W opinii Pani dr n. med. Joanny Taybert „(...) jest w pełni uzasadnione stosowanie (po indywidualnej kwalifikacji) preparatu Milupa Basic-p w leczeniu pacjentów ze wskazaniem: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia celem właściwego zbilansowania metabolicznego pacjentów. Wskazane oddzielne potraktowanie zespołu Wolfa-Hirschhorna, która to choroba nie jest wrodzoną wadą metabolizmu, choć jest choroba uwarunkowaną genetycznie.”

Szczegółowy skład diety powinien być dobierany indywidualnie dla każdego pacjenta - pod szczególną opieką dietetyka i kontrolą metaboliczną (kontrola lekarska, monitorowanie stanu pacjentów i parametrów laboratoryjnych dobranych w zależności od choroby). Wobec powyższego i wobec braku analogicznego preparatu dostępnego na rynku polskim wydawanie zgody na refundację takiego leczenia pacjentów do niego zakwalifikowanych jest uzasadnione.”

W opinii Pani dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej: „Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-p jako preparat pozbawiony zawartości białka, stosowany jest w różnych wrodzonych wadach metabolizmu, w których konieczna jest dieta z ograniczeniem białka naturalnego. U noworodków i niemowląt z tymi chorobami preparat ten bywa podstawowym (choć nigdy nie powinien być wyłącznym składnikiem pożywienia) i wówczas zastępuje mleko. (...) w następujących jednostkach chorobowych mogą wystąpić wskazania do zastosowania preparatu Basic-p: acydurie organiczne tzw. klasyczne tzn.: acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa i acyduria izowalerianowa, acyduria glutarowa typu 1, hiperamonemie pierwotne tj.: hiperamonemia typu II, cytrulinemia typu 1, deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1), zespół hipoglikemia-hiperamonemia oraz choroba syropu klonowego. Natomiast zespół Wolfa-Hirschhorna to zespół genetyczny, w którym do tej pory nie wykazano według mojej wiedzy żadnego zaburzenia metabolizmu, w tym w szczególności metabolizmu białek. Dlatego nie widzę uzasadnienia dla stosowania preparatu Basic-p w tym zespole.”

W opinii Pana prof. dr hab. n. med. Janusza Książyka „Z uwagi na wysoką cenę preparatu (większość rodzin nie mogłaby pozwolić sobie na sfinansowanie preparatu) oraz korzyści zdrowotne jakie przynosi zastosowanie preparatu w zapobieganiu dekompensacji metabolicznej lub szybszym zwalczaniu objawów dekompensacji.”

Źródło: korespondencja

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 18-22.03.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie technologii alternatywnej możliwej do zastosowania w postępowaniu dietetycznym w ocenianych wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- The Royal Australian College of general Practitioners, (<https://www.racgp.org.au/guidelines>);
- Institute for Clinical Systems Improvement, (<https://www.icsi.org/>);
- The European Union Committee of Experts on Rare Diseases, (<http://www.eucerd.eu>);
- The Swedish National Board of Health and Welfare (<http://www.socialstyrelsen.se>);
- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, (<https://www.espen.org/>);
- European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, (<http://www.espgan.org/>);
- New England Consortium of Metabolic Programs, (<https://newenglandconsortium.org/>);
- British Inherited Metabolic Diseases Group (<http://www.bimdg.org.uk>)
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- baza informacji naukowej Medline via PubMed
- strony polskich towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością oceniane wskazania.

W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono 14 rekomendacji, które zostały uwzględnione w raporcie. Odnaleziono rekomendacje dotyczyły postępowania w acydurii metylomalonowej, propionowej i izowalerianowej a także w chorobie syropu klonowego, hiperamonemii, kwasicy glutarowej. Przedstawiono jeden konsensus ekspertów odnoszący się ogólnie do zaburzeń cyklu mocznikowego.

Dla pozostałych ocenianych wskazań (CPS1, zespołu Wolfa-Hirschhorna, zespołu hipoglikemia-hiperamonemia) nie odnaleziono odpowiednich rekomendacji klinicznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają przestrzeganie diety niskobiałkowej.

Brytyjskie wytyczne BIMDG z 2015 roku odnoszące się do postępowania dietetycznego w chorobie syropu klonowego zalecają rozpoczęcie odżywiania dzieci i niemowląt środkami spożywczymi bez aminokwasów (bez BCAA). Wśród możliwych do zastosowania wymieniają takie produkty jak: MSUD Anamix Infant (Nutricia), Isoleucine 50, Valine 50. Pozostałe odnalezione wytyczne również podkreślają, iż w przypadku zdiagnozowania choroby, należy rozpocząć żywienie pacjenta środkiem spożywczym, w którym białko jest wolne od BCAA.

Rekomendacje kliniczne dotyczące acydurii propionowej, metylomalonowej oraz izowalerianowej jednogłośnie zalecają przestrzeganie diety o ograniczonej ilości białka. Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego podawana pacjentowi ma na celu dostarczenie odpowiednich witamin, minerałów i tłuszczów.

W publikacji *Häberle 2011* dotyczącej żywienia pacjentów z hiperamononią, wskazano, że źródłem energii powinien być pokarm bogaty w glukozę i lipidy, przestrzegając tym samym diety niskobiałkowej.

Aby zapobiegać niedoborom niezbędnych aminokwasów, również wymieniono konieczność stosowania środków spożywczych. Jako roztwór dożylny wymieniono między innymi Aminosteril Hepa, Fresenius; jako żywienie dojelitowe, np. UCD, Milupa lub EAM, SHS.

Odnalezione wytyczne dotyczące postępowania dietetycznego w kwasicy glutarowej (Boy 2016, BIMDG 2015), zalecają stosowanie diety niskobiałkowej. Ważne jest również ograniczenie spożycia lizyny i tryptofanu. W tym celu wytyczne zalecają podawanie preparatów o ich niskiej zawartości, w szczególności w przypadku dzieci i niemowląt.

Tabela 3. Odnalezione rekomendacje kliniczne

Organizacja rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
Choroba syropu klonowego	
<p>BIMDG 2015 (Wielka Brytania)</p>	<p><i>Dietetyczna ścieżka postępowania przy MSUD: przypuszczalny pozytywny wynik badania MSUD (objawowe niemowlę)</i> <u>Ogólne zalecenia:</u> Udać się do lokalnego szpitala; przeniesienie do specjalistycznego ośrodka, jeśli nie jest to możliwe, zorganizować dostawy MSUD Anamix Infant (Nutricia), Isoleucine 50 i Valine 50 (Vitaflor Int) i ustalić plan żywienia przy współpracy z lokalnym dietetykiem i zespołem żywieniowym <u>Objawowe niemowlę</u> Przestać karmić piersią i / lub karmić według standardowego schematu; rozpocząć odżywianie niemowląt bez aminokwasów: MSUD Anamix Infant; rozpocząć podawanie suplementów izoleucyny i waliny; rozważyć dializę / hemofiltrację w zależności od stanu klinicznego i poziomu leucyny we krwi; anabolizm: zapewnić > 120 kcal / kg / dzień. <u>Schemat żywienia dojelitowego (bez ograniczenia płynów 150-180 ml / kg):</u> Środki spożywcze bez aminokwasów (bez BCAA) - MSUD Anamix Infant doustny lub ekwiwalent białka NG do 3g / kg / dzień + polimer glukozy do 10% węglowodanów (szybkość dostarczania glukozy 10 - 15 mg / kg / min) + tłuszcz do 5% w zależności od tolerancji + 200 mg izoleucyny i 200 mg suplement waliny: pomimo że są już w docelowym zakresie leczenia Dodać osobno lub do Anamix. <u>Alternatywny schemat żywienia dojelitowego przy braku tolerancji ww.:</u> IV 20% dekstroza + elektrolity (+/- insulina w przypadku hiperglikemii) + IV Intralipid 2g/kg/dzień + skoncentrowany suplement bez aminokwasów (bez BCAA) w postaci łańcucha rozgałęzionego - MSUD Aid III lub MSUD Amino5, poprzez NG lub NJ do 3 g/kg/dziennie + suplementy izoleucyny i waliny: 200-300 mg (400 mg w przypadku dializy), nawet jeśli znajdują się w docelowym zakresie leczenia</p>
	<p><i>Dietetyczna ścieżka postępowania przy MSUD: przypuszczalny pozytywny wynik badania MSUD (bezobjawowe niemowlę)</i> <u>Ogólne zalecenia:</u> Udać się do lokalnego szpitala; przeniesienie do specjalistycznego ośrodka, jeśli nie jest to możliwe, zorganizować dostawy MSUD Anamix Infant (Nutricia), Isoleucine 50 i Valine 50 (Vitaflor) i ustalić plan żywienia przy współpracy z lokalnym dietetykiem i zespołem żywieniowym <u>Bezobjawowe niemowlę</u> Przestać karmić piersią i / lub karmić według standardowego schematu przez maks 24 godziny w zależności od poziomu leucyny; rozpocząć odżywianie niemowląt bez aminokwasów (bez BCAA); rozpocząć podawanie suplementów izoleucyny i waliny; promocja anabolizmu: zapewnić >100 kcal / kg / dzień. <u>Schemat żywienia dojelitowego (bez ograniczenia płynów 150-180 ml / kg)</u> Środki spożywcze bez aminokwasów (bez BCAA) - MSUD Anamix Infant; ekwiwalent białka w postaci doustnej lub NG do 3g / kg / dziennie + 200 mg suplement izoleucyny i 200 mg suplement waliny: nawet jeśli są już w docelowym zakresie leczenia. Dodać osobno lub do Anamix.</p>
<p>GMDI SERC 2017 Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI) i Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative (SERC) (Wielka Brytania)</p>	<p>Brak informacji o jakości dowodów i sile rekomendacji. <u>Postanowienia ogólne</u> Terapia żywieniowa pełni kluczową rolę w utrzymaniu i przywracaniu homeostazy metabolicznej u pacjentów z MSUD. Podstawowymi celami leczenia pacjentów z MSUD są (w momencie postawienia diagnozy lub w przypadku ryzyka metabolicznej dekompensacji w przebiegu urazów, chorób, niestosowania się do właściwej diety, bądź operacji):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitorowanie stanu klinicznego oraz parametrów biochemicznych pacjenta; • Nie dopuszczanie do katabolizmu bądź gromadzenia się endogennych BCAA i BCKA; • Odpowiednia podaż egzogennych aminokwasów wolnych od BCAA, jak również energii, płynów oraz Val i Ile, aby pobudzić procesy anaboliczne; • Podaż Leu u pacjentów z wyrównanym metabolizmem może następować z pełnowartościowych protein; • Pacjenci w poważnym stanie wymagają agresywnego leczenia za pomocą dializy, żywienia pozajelitowego i/lub żywienia przez zgłębnik;

Organizacja rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Rekomendacja I: agresywna terapia żywieniowa w trakcie choroby lub przy pierwszych objawach choroby powinna polegać na niedopuszczaniu do, bądź cofnięciu, procesów katabolicznych i doprowadzeniu do nasilenia procesów anabolicznych poprzez: podaż energii (do 150% normy), podaż białek wolnych od BCAA (zwiększona w celu zastąpienia pełnowartościowych białek zawierających BCAA), podaż płynów (do 150 ml/kg, uważna kontrola elektrolitów oraz możliwego obrzęku mózgu), podaż elektrolitów i insuliny (gdy zaistnieje taka konieczność) (poziom rekomendacji: fair).</p> <p>Rekomendacja II: stosowanie wyłączenie żywienia pozajelitowego (dostarczającego białka wolne od BCAA, lipidy i/lub glukozę) lub żywienia pozajelitowego równocześnie z żywieniem dojelitowym, w przypadku ostrej choroby, kiedy wymagana jest podaż energii (poziom rekomendacji fair).</p> <p>Rekomendacja III: monitorowanie BCAA, równowagi kwasowo-zasadowej, α-ketokwasów w moczu, stężenia glukozy we krwi oraz występujących objawów choroby. W przypadku, gdy konieczna jest hemofiltracja wskazana jest również gazometria krwi oraz monitorowanie hematokrytu, białka całkowitego, sodu, wapnia, fosforu, mocznika i kreatyniny (poziom rekomendacji: fair).</p> <p>Rekomendacja IV: włączenie interwencji żywieniowych w trakcie przeprowadzania dializ, hemoperfuzji lub im podobnych interwencji prowadzących do obniżenia stężenia BCAA w osoczu i usunięcia toksycznych metabolitów (poziom rekomendacji: weak).</p> <p>Rekomendacja V: suplementacja Ile i Val, nawet jeżeli ich stężenie mieści się w przedziale 200-400 μmol/L, w celu obniżenia podwyższonego stężenia Leu do wymaganych wartości (poziom rekomendacji: fair).</p> <p>Rekomendacja VI: ponowne wprowadzenie pełnowartościowego białka (lub kompletnych mieszanek aminokwasowych) w przypadku podwyższonego poziomu Leu w osoczu przekraczającego górną dopuszczalną granicę - 200μmol/L dla dzieci \leq5 r.ż. oraz 300μmol/L u osób $>$5 r.ż. (poziom rekomendacji: fair).</p> <p>Rekomendacja VII: rozważenie zastosowania mleka matki (średnie stężenie Leu 1mg/mL) jako źródło pełnowartościowego białka (i BCAA) w postępowaniu żywieniowym u noworodków z MSUD w przypadku stałego monitorowania klinicznego, laboratoryjnego i wymiarów antropometrycznych noworodka (poziom rekomendacji: consensus).</p> <p>Rekomendacja VIII: postępowanie w umiarkowanej postaci choroby polega na: redukcji pełnowartościowego białka PRO o 50-100% w ciągu 24-48h poprzez zastąpienie go preparatami wolnymi od BCAA, odpowiednim nawadnianiu, podaży energii ze źródeł niebiałkowych oraz uważnym monitorowaniu (poziom rekomendacji: consensus).</p> <p>Siła rekomendacji: Fair- korzyści płynące z zastosowania technologii przewyższają szkody, jakoś dowodów nie jest mocna Weak- zastosowana technologia wykazuje niewielką przewagę Consensus- opinia ekspertów, brak jednoznacznych dowodów</p>
Frazier 2014 (USA)	<p>Rekomendacje powstały przy współpracy licznych ekspertów z ośrodków klinicznych i uniwersyteckich w USA oraz w wyniku dokonanego przeglądu baz informacji medycznej.</p> <p>Restrykcyjne leczenie dietetyczne</p> <p>Terapia żywieniowa odgrywa zasadniczą rolę w przywróceniu i utrzymaniu homeostazy metabolicznej w MSUD. W celu uniknięcia lub odwrócenia katabolizmu i promocji anabolizmu należy przestrzegać restrykcyjnej terapii żywieniowej dostarczając: odpowiednią ilość energii (do 150% zwykłego poboru energii); białko wolne od BCAA (zwiększone w celu zastąpienia całego białka zawierającego BCAA); płyny (do 150 ml / kg przy dokładnym monitorowaniu elektrolitów i możliwego obrzęku mózgu); i insulinę (w razie potrzeby). (B.I)</p> <p>Stosować wyłącznie żywienie pozajelitowe (zapewniające aminokwasy wolne od BCAA, lipidy i / lub glukoza) lub w połączeniu z żywieniem dojelitowym. (B.II)</p> <p>Podczas dializy, hemoperfuzji lub gdy podobne leczenie jest konieczne, w celu obniżenia BCAA w osoczu oraz usunięcia toksycznych metabolitów, wprowadź odpowiednią terapię żywieniową. (C.II)</p> <p>Dodać Ile i Val, nawet jeżeli ich poziom wynosi 200-400 μmol/l celem obniżenia podwyższonego poziomu Leu w osoczu do normy (B.II).</p> <p>Wprowadzenie do diety całego białka (lub kompletnych mieszanek aminokwasowych) przy podwyższonym do górnej granicy normy poziomie Leu w osoczu (B.I).</p> <p>Rozważenie karmienia piersią (D.I.)</p> <p>Zarządzanie chorobą w lekkim stopniu za pomocą specyficznych, dostosowanych do pacjenta instrukcji – zmniejszenie podaży białka w diecie o 50-100% przez 24-48 godz. (żywność specjalnego przeznaczenia medycznego, odpowiednie nawodnienie, dodatkowa podaż energii z innych niż białka źródeł, ścisły monitoring) (D.II.).</p> <p>Siła rekomendacji: A = silny, B = umiarkowany, C = słaby, D = konsensus, E = niewystarczający dowód. Potrzeba działań klinicznych: I = konieczna lub II = warunkowa.</p>
NECMP 2013 (Nowa Anglia)	<p>Postanowienia ogólne</p> <p>1) Wstrzymaj całkowite spożycie białka W warunkach „kryzysu metabolicznego” w ciągu 48-72 godzin należy zatrzymać całe spożycie białka. Gdy pacjent wraca do zdrowia, białko należy powoli wprowadzać w postaci żywienia pozajelitowego i / lub specjalnej mieszanki żywieniowej.</p> <p>2) Zapewnij nawodnienie z wysoką kalorycznie suplementacją W przypadku „kryzysu metabolicznego”, w celu nawadniania, a także w celu dostarczania kalorii pacjent z MSUD powinien otrzymywać płyny (podanie obwodowe lub przez cewnik dożylny). Płyny o dużej zawartości dekstrozy (10% glukozy) należy podawać z dodatkiem elektrolitów z dużą szybkością. Płyny dożylny powinny być utrzymywane do czasu, aż płyny ustne będą tolerowane.</p> <p>Każdy pacjent z MSUD w czasie „kryzysu metabolicznego” powinien otrzymywać suplementację wysokokaloryczną w celu osiągnięcia stanu anabolizmu (120-140 kcal/kg/dzień). Katabolizm aktywowany przez jakkolwiek stresor może przyczynić się do podstawowej dekompensacji metabolicznej i promować pogorszenie kwasicy metabolicznej i ketozę. Dożylny wlew lipidowy składający się z kwasów tłuszczowych o łańcuchu równomiernym (na przykład intralipid) powinien być uważany za zapewniający zwiększoną ilość kalorii.</p> <p>Terapia aminokwasowa może być bardzo korzystna w ułatwianiu poprawy klinicznej, ale powinna być</p>

Organizacja rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wykonywana ty ko przez lekarza lub dietetyka z doświadczeniem w zakresie zarządzania metabolicznego lub pod jego kierunkiem. Dostarczenie preparatu aminokwasowego, który wyklucza szkodliwe aminokwasy (to znaczy leucynę, izoleucynę i walinę) stymuluje anabolizm. Dodatki izoleucyny i waliny są dodawane w celu utrzymania ich poziomu powyżej normy. Zmniejsza to transport leucyny do mózgu w początkowym okresie kryzysu. Jeżeli pacjent nie jest istotnie zagrożony neurologicznie, ten preparat może być dostarczony dojelitowo, doustnie lub przez zgłąbnik nosowo-żołądkowy. W przypadku wysokiego ryzyka aspiracji lub innego przeciwwskazania do żywienia dojelitowego pacjentowi można zapewnić specjalistyczny pozajelitowy roztwór aminokwasów MSUD.</p> <p>3) Popraw nieprawidłowości metaboliczne 4) Wyeliminuj toksyczne metabolity 5) Zapewnij suplementację kofaktora 6) Zapobiegaj powiązanim działaniom niepożądanym</p> <p>Brak informacji o jakości dowodów i sile rekomendacji</p>
Acyduria propionowa, metylomalonowa	
<p>Baumgartner 2014 (międzynarodowe)</p>	<p>Podstawową terapią żywieniową pacjentów z acydurią propionową (PA) oraz metylomalonową (MMA) jest przestrzeganie diety o ograniczonej ilości białka. Jego spożycie powinno być równomiernie rozłożone w ciągu dnia.</p> <p>Tolerancję białka należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta. Dieta musi opierać się na odpowiedniej dostawie energii w połączeniu z unikaniem długotrwałego głodzenia oraz redukcji spożycia aminokwasów prekursorowych poprzez ograniczoną naturalną dietę białkową, zwykle uzupełnioną o wolne od prekursorów syntetyczne aminokwasy. (siła rekomendacji C-D)</p> <p>Suplementy wolnych aminokwasów prekursorów PA/ MMA powinny stanowić część całkowitego spożycia białka, jeśli naturalna tolerancja białka jest niższa niż FAO / WHO / UNU (2007). (siła rekomendacji C-D)</p> <p>W przypadku u pacjentów z objawową hiperamonemią ze zdiagnozowaną PA/ terapią pierwszego rzutu jest (siła rekomendacji C-D):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku zwiększonego poziomu amoniaku we krwi powyżej górnej granicy normy: <ul style="list-style-type: none"> ○ zaprzestanie przyjmowania protein, ○ podanie dożylnie glukozy w odpowiedniej dawce, ○ zwiększenie dawkowania karnityny do 200 mg/kg/d, ○ monitorowanie poziomu amoniaku we krwi co 3 godziny; <p>Hiperamonemia jest jednym z najcięższych, zagrażających życiu zdarzeń w PA/MMA. Leczenie doraźne zależy od tego czy znana jest przyczyna hiperamonemii. Rozpoczęcia detoksyfikacji amoniaku nie można opóźniać. W przypadku wystąpienia ostrej hiperamonemii należy przerwać przyjmowanie protein i podać: glukozę, L-karnitynę, hydroksykobalaminę, biotynę, benzoesan sodu, fenylomaslan sodu, L-argininę, N-karbamylol-glutaminian (siła rekomendacji C-D).</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom C: jeżeli dowody 3 poziomu zostały odnalezione, • poziom D: jeżeli dowody 4 poziomu zostały odnalezione. <p>Jakość dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom 3: badania nieanalityczne, np. opis przypadku, serie przypadków, • poziom 4: opinie ekspertów.
<p>NIH 2012 (USA)</p>	<p>Długoterminowym wyzwaniem w postępowaniu z PA jest wsparcie żywieniowe. Medyczna terapia żywieniowa (MNT) (ang. <i>medical nutrition therapy</i>) jest zindywidualizowana w zależności od zapotrzebowania pacjenta będącego na różnych etapach życia.</p> <p>Indywidualna receptura zawiera kombinacje białka naturalnego oraz syntetycznego, które stosuje się w celu ograniczenia prekursorów żywieniowych do endogennej produkcji toksycznych metabolitów. MNT oblicza się i dostosowuje na podstawie indywidualnej odpowiedzi na ograniczenie niechcianych aminokwasów (izoleucyna, walina, metionina i treonina); jednocześnie wypełniając codzienne zapotrzebowanie odpowiednie dla wieku pacjenta.</p> <p>Brak informacji o jakości dowodów i sile rekomendacji.</p>
<p>Reid Sutton 2012 (międzynarodowe)</p>	<p>Zalecenia dotyczące postępowania dietetycznego pacjentów z acydurią propionową dotyczą przede wszystkim ograniczenia białka, dzięki któremu do organizmu zostanie dostarczona mniejsza ilość izoleucyny, metioniny, treoniny, waliny oraz kwasów tłuszczowych o łańcuchach nieparzystych. Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego dodatkowo podawana pacjentom ma na celu dostarczenie do organizmu odpowiednich aminokwasów.</p> <p>Żywienie medyczne danej osoby zapewnia, że spożywa nie tylko odpowiednie białko, ale także dostarcza witaminy, minerały i tłuszcze uzupełniające ograniczoną dietę.</p> <p>Wytyczne rekomendują przyjmowanie 1,5 do 3,5 g białka / kg masy ciała / dziennie w zależności od wieku.</p> <p>Odpowiednia ilość białka powinna spełniać ustalone potrzeby żywieniowe, a odpowiednia ilość powinna być dobrana indywidualnie dla każdego pacjenta, na podstawie wyników badań.</p> <p>W razie potrzeby wytyczne wymieniają możliwość zastosowania całkowitego żywienia pozajelitowego.</p> <p>W przewlekłym postępowaniu dietetycznym osoby z PA powinny otrzymywać dietę ze specjalnym pokarmem metabolicznym połączonym z ograniczeniem aminokwasów propiogennych i tłuszczów o łańcuchach nieparzystych. Doświadczenie pokazało, że poziomy spożycia białka nieznacznie powyżej zalecanej dziennej</p>

Organizacja rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p>dawki (RDA) są dobrze tolerowane i mogą stanowić bufor przeciwko katabolizmowi.</p> <p>Brak informacji o jakości dowodów i sile rekomendacji.</p>
<p>EMID 2014 (Europa)</p>	<p><u>Leczenie ostrej fazy choroby (ang. <i>acute management</i>)</u> W łagodnej chorobie i bez objawów żołądkowo-jelitowych właściwe jest stosowanie żywienia domowego ratunkowego (ang. <i>home enteral emergency feeding management</i>) (siła rekomendacji: D).</p> <p>Nietolerancja lub odmowa przyjmowania żywienia ratunkowego (ang. <i>emergency</i>) powoduje konieczność hospitalizacji w celu zastosowania terapii dożylnych. W trakcie hospitalizacji należy podawać dożylne płyny zawierające glukozę. Insulina może być podawana w celu promowania anabolizmu. Należy wcześniej rozpocząć podawanie emulsji lipidowej w celu dostarczenia dodatkowych kalorii. W momencie poprawy zaburzeń metabolicznych i klinicznych, należy szybko przywrócić podawanie białka. Żywienie dojelitowe należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe (siła rekomendacji: D).</p> <p>U osób z ciężką dekomensacją może być konieczna detoksykacja pozaustrojowa (siła rekomendacji: D).</p> <p><u>Leczenie długoterminowe</u> Zalecenia dietetyczne w PA/ MMA mają na celu uzyskanie stabilności metabolicznej i prawidłowy wzrost. Opierają się na odpowiednim zaopatrzeniu w energię w połączeniu z un kaniem przedłużonego okresu głodu i zmniejszonego przyjmowania aminokwasów prekursorowych (siła rekomendacji: D).</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom C: dowody składające się z badań ocenionych jako 2++, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i wskazujących na ogólną spójność wyników; lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych jak 2++. • poziom D: dowody z poziomu 3 i 4; lub dowody ekstrapolowanych z badań ocenionych na 2+. <p>Jakość dowodów: b.d.</p>
<p>Jurecki 2019 (USA)</p>	<p>W czasie ostrej choroby lub w czasie jej pierwszej prezentacji zapewnić agresywne postępowanie żywieniowe celem optymalizacji poboru energii, zapobiegania lub odwrócenia procesów katabolicznych i promocji anabolicznych, rehydratacji i minimalizacji akumulowania się m.in. amoniaku (siła dowodów: <i>fair</i>).</p> <p>Ograniczyć spożycie białka przez nie dłużej niż 24-48 godz., ponownie wprowadzić białko w ilości średnio 0-5 g/kg/d, a następnie zwiększać o kolejne 0,25 g/kg/d (siła dowodów: <i>weak</i>).</p> <p>Jeśli całkowite wymagane spożycie białka nie jest zrealizowane lub nie może być zrealizowane przez dietę, rozważyć podaż żywności specjalnego przeznaczenia medycznego ograniczonej lub wolnej od zawartości propiogennych aminokwasów lub roztworów wolnych od propiogennych wolnych aminokwasów (dla pacjentów wymagających przedłużonego wyłączenia pasażu) (siła dowodów: <i>consensus</i>).</p> <p>Dodatkowo wytyczne wskazują na zapotrzebowanie na białko i energię dla osób stabilnych metabolicznie.</p> <p>Zapewnić zindywidualizowany plan karmienia ratunkowego w domu w lekkiej postaci choroby, z uwzględnieniem redukcji całkowitego spożycia białka przez 24-48 godz., zwiększonej podaży energii z węglowodanów / tłuszczów, zapewnienie odpowiedniego nawodnienia, kontynuacja żywienia medycznego jeśli jest tolerowane, monitorowanie objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz zapewnienie kontaktu z klin ką metaboliczną. U osób w dobrej kondycji – zapewnienie L-karnityny (siła dowodów: <i>fair</i>).</p> <p>Suplementacja biotyny u nowozidentyfikowanych chorych celem zapobiegania niedoborom karboksylaz i przerwanie podawania biotyny po potwierdzeniu diagnozy acydurii propionowej (siła dowodów: <i>weak</i>).</p> <p>Zniechęcanie do stosowania suplementacji aminokwasów (Val, Ile) na rzecz zapewnienie dodatkowej podaży białka u osób z niskim poziomem propiogennych aminokwasów w osoczu (siła dowodów: <i>consensus</i>).</p> <p>Rozważyć stosowanie prebiotyków, błonnika, witamin (siła dowodów: <i>evidence</i>).</p> <p>Brak informacji o jakości dowodów i sile rekomendacji.</p>
Hiperamonemia	
<p>Häberle 2011 (Szwajcaria)</p>	<p>Według wytycznych źródeł energii dla pacjentów z hiperamonemią, stanowi pokarm bogaty w glukozę i lipidy. Pacjenci karmieni dojelitowo powinni przestrzegać diety niskobiałkowej.</p> <p>Aby zapobiegać niedoborom niezbędnych aminokwasów (EAA, ang. <i>essential amino acids</i>), należy stosować specjalne środki spożywcze, które zawierają EAA- bogate w aminokwasy rozgałęzione ale zarazem o niskiej zawartości prekursorów neurotransmiterów. (jako roztwór dożylny, np. Aminosteril Hepa, Fresenius; jako żywienie dojelitowe, np. UCD, Milupa lub EAM, SHS). Dieta musi być dostosowywana codziennie w pierwszych tygodniach leczenia. Należy brać pod uwagę również ukryte źródła podaży białka, takie jak transfuzje krwi lub osocza.</p> <p>Wytyczne zwracają uwagę, że nadmierne ograniczenie podaży białka i wynikająca z tego nierównowaga aminokwasów i niedobory BCAA mogą powodować trwający katabolizm, w rezultacie powodując przewlekłą, umiarkowaną hiperamonemię.</p> <p>Brak informacji o jakości dowodów i sile rekomendacji.</p>
Acyduria izowalerianowa	
<p>NECMP 2013</p>	<p><i>Postanowienia ogólne</i> 1) Wstrzymaj całkowite spożycie białka</p>

Organizacja rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
(Nowa Anglia)	<p>Całkowite ograniczenie spożywania białka zalecane jest w przypadku osób, u których istnieje podejrzenie wystąpienia dekompensacji metabolicznej i wymaga ostrego leczenia metabolicznego.</p> <p>2) Zapewnij nawodnienie z wysoką kalorycznie suplementacją</p> <p>W przypadku „kryzysu metabolicznego” pacjent powinien otrzymywać płyny (podanie obwodowe lub przez cewnik dożylny) w celu nawodnienia oraz dostarczenia odpowiedniej ilości kalorii. Płyny o dużej zawartości dekstrozy (10% glukozy) należy podawać z dodatkiem elektrolitów z dużą szybkością. Płyny dożylne powinny być utrzymywane do czasu, aż płyny doustne będą tolerowane.</p> <p>Każdy pacjent w czasie „kryzysu metabolicznego” powinien otrzymywać suplementację wysokokaloryczną w celu osiągnięcia stanu anabolicznego. Katabolizm wyrażony przez jakikolwiek stresor może przyczynić się do podstawowej dekompensacji metabolicznej i promować pogorszenie kwasicy metabolicznej i ketozę a także powodować hiperamonemię. Należy rozważyć podanie dożylnych lipidów (na przykład intralipid) w celu zapewnienia zwiększenia ilości kalorii.</p> <p>Białko należy włączać do diety małymi krokami, w zależności od wyników badań a także stanu psychicznego pacjenta. Przyjmowanie doustne powinno obejmować suplementację aminokwasami, minerałami i witaminami.</p> <p>3) Popraw nieprawidłowości metaboliczne 4) Wyeliminuj toksyczne metabolity 5) Zapewnij suplementację kofaktora 6) Zapobiegaj powiązanim działaniom niepożądanym</p> <p>Brak informacji o jakości dowodów i sile rekomendacji.</p>
Kwasica glutarowa	
Boy 2016 (międzynarodowe)	<p>W zaleceniach dietetycznych leczenia acydurii glutarowej typu I wytyczne wymieniają:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dietę ubogą w lizynę z dodatkową podażą mieszanek aminokwasowych wolnych od lizyny i z ograniczoną zawartością tryptofanu, zawierających aminokwasy niezbędne u dzieci do 6 r.ż. (silna rekomendacja), - po ukończeniu 6 r.ż. postępowanie dietetyczne powinno być dopasowane do wieku i prowadzone w oparciu o protokół z ograniczeniem ilości białka w diecie i z bezpiecznym poziomem zawartości białka. Zmiany dietetyczne powinny być regularnie konsultowane (<i>recommendation for</i>), - suplementacja L-karnityny do końca życia celem podtrzymania poziomu wolnej L-karnityny w osoczu (<i>recommendation for</i>), - brak dowodów na skuteczność wysokich dawek argininy <p>Jakość dowodów i siła rekomendacji</p> <p>Silna rekomendacja – niepożądane efekty nie przeważają nad pożądanymi (wysoka jakość dowodów, wysoki stopień pewności, że efekty zostaną osiągnięte w praktyce, tylko kilka efektów ubocznych terapii, wysoki stopień akceptacji wśród chorych);</p> <p>Recommendation for - niepożądane efekty prawdopodobnie nie przeważają nad pożądanymi (słabość podstawowych dowodów, stopień niepewności nt. wielkości efektu osiąganego w praktyce, potrzeba zbalansowania pożądanego i niepożądanego efektów terapii, różny stopień akceptacji wśród chorych).</p>
BIMDG 2015 (Wielka Brytania)	<p><i>Dietetyczna ścieżka postępowania przy GA-1: przypuszczalny pozytywny wynik badania GA-1 (niemowlę w złym stanie)</i></p> <p><u>Ogólne zalecenia:</u> Udać się do lokalnego szpitala; przeniesienie do specjalistycznego ośrodka, tak szybko jak to możliwe; konsultacja z dietetykiem metabolicznym Przestać karmić piersią/mieszanką mleczną i podać i.v. 10% dekstrozę i karnitynę Zwiększyć karmienie doustne i zmniejszyć podaż płynów dożylnych, jeśli jest to tolerowane, ponownie wprowadzić białko naturalne w diecie w czasie 24-48 godz. Zapewnij prawidłową podaż energii (żywienie dojletowe i dożylnie) Dzieci karmione piersią – próba ponownego włączenia karmienia piersią. Po potwierdzeniu diagnozy GA-1 – reżim żywieniowy. Przeprowadzenie badań biochemicznych.</p> <p><i>Dietetyczna ścieżka postępowania przy GA-1: przypuszczalny pozytywny wynik badania GA-1 (niemowlę w dobrym stanie)</i></p> <p><u>Ogólne zalecenia:</u> Przyjęcie do centrum metabolicznego lub lokalnego szpitala i konsultacja z dietetykiem lub konsultantem. Zapewnienie odpowiedniego karmienia – karmienie piersią lub mieszanką mleczną co 3-4 godz. w czasie doby, monitorowanie m.c. Wypisanie ze szpitala z instrukcją postępowania i polimerem glukozy. Przeprowadzenie badań biochemicznych.</p> <p><u>W obu przypadkach po przeprowadzeniu badań biochemicznych, gdy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wyniki są w normie: normalne karmienie lub karmienie ratunkowe; po potwierdzeniu diagnozy GA-1: ograniczenie lizyny w diecie, - wyniki są nieprawidłowe – ograniczenie lizyny w diecie i suplementacja karnityny i zastosowanie reżimu dietetycznego

Organizacja rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Reżim dietetyczny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - karmienie piersią – mieszanka z zawartością białka 1 g/kg/d bez lizyny i z ograniczeniem tryptofanu, podzielona na 4-6 karmień w czasie doby, dodatkowe karmienia piersią; - mieszanki – mieszanka 1,3 g/kg/d naturalnego białka serwatkowego, mieszanka bez lizyny z niską zawartością tryptofanu 1,3-1,4 g/kg/d ekwiwalentu białka (i więcej) gdy dziecko jest głodne. Mieszanka mleczna może być podawana w połączeniu z ww. obiema mieszankami. <p><u>Reżim dietetyczny ratunkowy:</u></p> <p>10% polimer glukozy i mieszanka wolna od lizyny, z niską zawartością tryptofanu lub aminokwasów, Konsultacja z dietetykiem.</p> <p><u>Postępowanie dietetyczne ogółem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - suplementacja karnityny, - dieta z niską zawartością lizyny (niskobiałkowa), z niską zawartością tryptofanu, - regularny monitoring poziomu aminokwasów w osoczu, zwłaszcza lizyny. <p>Brak informacji o jakości dowodów i sile rekomendacji.</p>
Zaburzenia cyklu mocznikowego	
Singh 2005 (USA)	<p>Dokument będący konsensusem ekspertów, dotyczący zaburzeń cyklu mocznikowego.</p> <p><u>Ostre postępowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - natychmiastowe wycofanie białka z diety, - natychmiastowa podaż hiperkalorycznej diety pozbawionej białka (przez 24-48 godz.), - ponowne wprowadzenie białka i odżywianie doustne, - suplementacja L-argininy lub cytruliny, - płynoterapia, - zastosowanie leków – wymiataczy azotu. <p><u>Reżim dietetyczny w dni, kiedy pacjent czuje się źle (ang. sick-day diet regimen):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie spożycia białka o 50-100% przez 24-48 godz., - zwiększenie energetyczności diety z kalorii nie pochodzących z białka (o 25%-50%), - zapewnienie optymalnego nawodnienia organizmu poprzez dostarczenie zwiększonej ilości płynów, - przyjęcie maksymalnej dawki fenylomaślanu sodu, odpowiednio do wieku chorego, - w razie potrzeby podać leki zapobiegające nudnościom, - wdrożyć agresywne leczenie choroby podstawowej, - przyjęcie do szpitala, jeśli objawy nie ustąpią w czasie od 24 do 48 godz. <p>Brak informacji o jakości dowodów i sile rekomendacji.</p>

7. Alternatywne technologie medyczne

Analitycy Agencji zwrócili się do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania zadań przez Agencję na zlecenie MZ.

Według opinii Pana prof. dr hab. n. med. Janusza Książyka problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia chorób objętych zleceniem MZ: „Dieta niskobiałkowa jest dietą drogą (cena produktów często jest kilkukrotnie wyższa, niż klasycznych) oraz czasochłonną (np. wymaga przeliczania zawartości białka w produktach i dostosowania wielkości porcji do dozwolonej dobowo ilości białka). Czas oczekiwania na preparaty jest bardzo długi, co może grozić czasowym brakiem preparatu w diecie oraz konsekwencjami zdrowotnymi (dekompensacją metaboliczną).”

W opinii Pani dr n. med. Joanny Taybert: „Większość preparatów szeroko rozumianego leczenia żywieniowego/diety leczniczej stosowanych u pacjentów przewlekle chorych (np. choroby nowotworowe, pacjenci geriatryczni) zawiera białko naturalne przez co ich stosowanie u pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu aminokwasów jest niemożliwe.”

W opinii Pani dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej: „Leczenie pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu jest przykładem medycyny spersonalizowanej, ponieważ postępowanie terapeutyczne jest indywidualnie dopasowywane do aktualnych potrzeb w oparciu o ocenę stanu klinicznego, zapotrzebowania na składniki odżywcze diety oraz wyniki specjalistycznych badań metabolicznych. Decyzje co do leczenia dietetycznego, które jest w wielu wrodzonych wadach metabolizmu metodą leczenia z wyboru, są podejmowane wspólnie przez lekarza współpracującego z doświadczonym dietetykiem. Dodatkowo często stosowanie preparatu Basic-p u indywidualnych pacjentów stanowi sposób leczenia, dla którego nie ma alternatywy. W takich przypadkach (a niestety już ich doświadczamy) decyzja o odmowie leczenia (np. poprzez odmowę refundacji) jest dramatyczna w skutkach, bo zagraża zdrowiu, a nawet życiu pacjentów.”

Tabela 7. Przegląd interwencji opcjonalnych stosowanych w analizowanym wskazaniu według opinii Pana Prof. Janusza Książyka

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii*
acyduria metylomalonowa	Dieta niskobiałkowa w połączeniu z preparatem aminokwasowym dostosowanymi do choroby (z dopiskiem MMA), witamina B12	100%	60%
acyduria izowalerianowa	Dieta niskobiałkowa w połączeniu z preparatem aminokwasowym dostosowanym do choroby (z dopiskiem IVA), suplementacja karnityny	80%	50%
acyduria propionowa	Dieta niskobiałkowa w połączeniu z preparatem aminokwasowym dostosowanym do choroby (z dopiskiem PA), suplementacja karnityny, lek obniżający stężenie amoniaku, czasowo stosowane antybiotyki	100%	80%
kwasicca glutarowa	Dieta niskobiałkowa w połączeniu z preparatem aminokwasowym dostosowanym do choroby (z dopiskiem GA1), suplementacja karnityny	80%	50%
cytrulinemia	Dieta niskobiałkowa w połączeniu z preparatem aminokwasowym dostosowanym do choroby (z dopiskiem UCD), suplementacja argininy, lek obniżający stężenie amoniaku	90%	90%
deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1)	Dieta niskobiałkowa w połączeniu z preparatem aminokwasowym dostosowanym do choroby (z dopiskiem UCD), suplementacja wybranych aminokwasów (argininy, cytruliny), lek obniżający stężenie amoniaku,	50%	90%
	przeszczep wątroby	50%	
choroba syropu klonowego	Dieta niskobiałkowa w połączeniu z preparatem aminokwasowym dostosowanym do choroby (z dopiskiem MSUD), suplementacja izoleucyny i walin	100%	60%
	przeszczep wątroby	20%	
zespół Wolfa-Hirschhorna	b.d.	b.d.	b.d.

hiperamonemia typu II	Dieta niskobiałkowa w połączeniu z preparatem aminokwasowym dostosowanym do choroby (z dopiskiem UCD), suplementacja wybranych aminokwasów (argininy, cytruliny), lek obniżający stężenie amoniaku	80%	90%
	przeszczep wątroby	10%	
zespół hipoglikemia- hiperamonemia			

*odsetek osób, które stosowałyby preparat Basic-p w przypadku objęcia go refundacją.

Źródło: korespondencja

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 27.02.2019 r. obecnie nie jest refundowany żaden preparat będący żywnością specjalnego przeznaczenia medycznego, który mógłby być stosowany zamiast Basic-p.

Źródło: Obwieszczenie MZ

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, obecnie refundowane w Polsce preparaty oraz przekazane opinie ekspertów, nie ma w Polsce dostępnego preparatu, który mógłby zastąpić oceniany Basic-p.

8. Wskazanie dowodów naukowych

8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących stosowania żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Basic-p we wskazaniu: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia wykonano przeszukania baz informacji medycznej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono 27.03.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem poszczególnych populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem ocenianych punktów końcowych oraz komparatorów.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego (PICOS).

Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, na podstawie schematu PICOS

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	chorzy z następującymi wskazaniami: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia.	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	Basic-p lub inna nazwa handlowa preparatu żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, który nie zawiera w swoim składzie białka	Wykluczano badania, w których stosowano wyłącznie dietę o ograniczonej zawartości białka lub pozbawioną białka bez wskazania, czy stosowano określony preparat czy była to dieta domowa
Komparator	Nie ograniczono	Brak
Punkty końcowe	Informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Brak
Typ badań	badania wtórne – przeglądy systematyczne badań eksperymentalnych i obserwacyjnych, badania pierwotne – eksperymentalne, obserwacyjne i opisowe	
Inne	jęz. polski i angielski, opublikowane w postaci pełnego tekstu (wykluczano publikacje dostępne jedynie w formie abstraktu/posteru lub gdy nie był dostępny abstrakt)	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest to, że wyszukiwania i selekcji abstraktów dokonała tylko jedna osoba.

Wykorzystane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 12.1. *Strategie wyszukiwania publikacji.*

W toku wyszukiwania publikacji nie odnaleziono żadnego badania, w którym byłby stosowany preparat „Basic-p”, jednakże odnaleziono publikacje, w których podawano różne gotowe preparaty o nazwach handlowych: Milupa OS1, Propimex 1, MSUD AID III, Phlexy-Vits, Enfamil BCAD 1, Pro-Phree i Energivit. Porównano składy ww. preparatów (patrz tabela poniżej) i na tej podstawie zdecydowano, że wyłącznie preparaty Pro-Phree i Energivit nie zawierają w swoim składzie białka. Dlatego do niniejszego opracowania włączono tylko te badania, w których stosowane były ww. preparaty bezbiałkowe Energivit (publikacja *Daly 2017*) i Pro-Phree (publikacja *Bishop 2007*).

Tabela 5. Porównanie składów nazw handlowych preparatów w odnalezionych badaniach

Skład (100 g proszku)	Nazwa handlowa							
	Basic-p	Milupa OS1	Propimex 1	MSUD AID III	Phlexy- Vits saszetki	Enfami I BCAD 1	Pro- Phree	Energivit
wartość energetyczna [kca]	536	276	480	326	3	500	510	492
osmolalność [mOsmol/kg H2O]	130-150	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	190
osmolarność [mOsmol/l]	120-140	b.d.	136	b.d.	b.d.	b.d.	60	b.d.
węglowodany [g]	62	19,1	53	4,5	0,5	51	65	66,7
tłuszcz [g]	32	0	21,7	0	0	26	28	25
kwas linolowy [g]	5,2	0	3,5	0	0	4	4,4	7,6%
kwas α -linolenowy [g, gdy b.d. – wskazano na odsetek zawartości]	0,5	0	0,35	0	0		0,4	0,75%
białko [g]	0	50	15	77	0,3	16,2	0	0
RE witaminy A [μ g-ER]	400	2100	420	b.d.	11430	1520	600	392
witaminy B1 [mg]	0,3	0	1,9	b.d.	17,1	1	2,1	0,5
witaminy B2 [mg]	0,4	b.d.	0,9	b.d.	20	1	1	0,5
witaminy B6 [mg]	0,4	0,4	0,75	b.d.	22,9	1	0,97	0,5
witaminy B12 [μ g]	1	1	4,9	b.d.	71,5	2	6,5	1,2
kwasu foliowego [μ g]	50	327	230	b.d.	10000	b.d.	300	55
witaminy B5 [mg]	2,5	b.d.	b.d.	b.d.	71,5	b.d.	7	2,8
witaminy B3 [mg]	4,6	b.d.	b.d.	b.d.	286	1	14	7,5
biotyny [μ g]	22	50	65	b.d.	2143	38	80	18,2
witaminy C [mg]	45	180	50	b.d.	715	60	70	49
witaminy D3 [μ g]	7	27	7,5	b.d.	143	380	10	8,7
α -TE witaminy E [mg]	6	12	10,1	b.d.	129	10	12,8	4,6
witaminy K1 [μ g]	22	30	50	b.d.	1000	40	60	37,2
potas [mg]	400	2670	675	b.d.	<20	600	875	501
wapń [mg]	410	2280	575	145	14286	660	750	410
chlor [mg]	270	1680	410	b.d.	<5	500	350	355
fosfor [mg]	240	1355	400	75	11072	440	525	300
sól [mg]	205	840	190	b.d.	125	240	250	191
magnez [mg]	40	230	50	b.d.	4286	66	70	58
żelazo [mg]	6,4	35	9	b.d.	215	9,6	11,9	8,1
cynk [mg]	3,9	21,6	8	b.d.	158	8,6	11	5,7
miedź [mg]	0,34	1,98	1,1	b.d.	21,5	0,86	1,45	0,43
jod [μ g]	57	310	65	b.d.	2143	76	80	83
manganian [mg]	0,5	2,1	b.d.	b.d.	21,5	0,38	0,7	0,43
chrom [μ g]	20	90	11	b.d.	429	b.d.	14	13,8
molibden [μ g]	24	120	12	b.d.	1000	b.d.	15	12
fluorek [mg]	0,2	0,6	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0
selen [μ g]	6	98	20	b.d.	1072	b.d.	30	15,5
cholina [mg]	90	540	80	b.d.	b.d.	b.d.	100	91
Inozytol [mg]	100	360	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	50	98
L-karnityna [mg]	9,8	90	900	60	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
azot niebiałkowy	0,1	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
kwas oktanowy [g]	0,2	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
kwas dekanowy [g]	0,2	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
kwas dodekanowy [g]	1,5	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
kwas tetradekanowy g	0,8	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
kwas heksadekanowy [g]	9,4	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
kwas oktadekanowy g	1,1	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
kwas oleinowy g	12,4	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Źródło: ulotka Milupa Basic-p, ulotka Milupa OS1, ulotka Propimex 1, ulotka MSUD AID III, ulotka Phlexy-Vits saszetki, ulotka Enfamil BCAD 1, ulotka Enfamil BCAD 1, ulotka Pro-Phree, ulotka Energivit.

8.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Daly 2017

Badanie prospektywne, prowadzone przez okres 18 miesięcy. Celem badania była ocena długofalowych efektów stosowania mieszanki niezawierającej białka u pacjentów powyżej 1 roku życia karmionych za pomocą sondy z rozpoznanymi acyduriami organicznymi (acydurią propionową, acydurią metylomalonową, acydurią izowalerianową i acydurią glutarową typu I).

Badanie zostało podzielone na dwie fazy. Faza I trwała 6 miesięcy, była to faza wprowadzająca. W fazie II pacjentom z rozpoznanymi acyduriami organicznymi podawana była specjalna mieszanka niezawierająca białka przez okres 12 miesięcy.

Wstępnie odmierzona mieszanka, spełniała wymagania żywieniowe dzieci powyżej 1 roku życia. Skład mieszanki opierał się na węglowodanach, tłuszczach (w tym wielonienasyconych kwasach tłuszczowych), witaminach, minerałach, pierwiastkach śladowych, bez błonnika. Każda saszетка (43 g) zmieszana z 200 ml wody zapewniała 200 kcal (1 kcal / ml).

Kryteria włączenia

Do badania włączono pacjentów z rozpoznanymi acyduriami organicznymi, w wieku powyżej 1 roku życia lub z masą ciała w przedziale 8-31 kg, przyjmujących mieszankę zapewniającą $\geq 75\%$ przyjmowanego źródła energii.

W badaniu wzięło udział 13 pacjentów (6 płci męskiej i 7 płci żeńskiej). Analiza DNA potwierdziła obecność acydurii organicznych DNA u 9 z 13 pacjentów, biopsja skóry – u jednego pacjenta, zaś testy biochemiczne – u 3 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 7,4 lata (zakres: 3-15,5 lat).

U 6 pacjentów rozpoznano acydurię propionową, u 4 pacjentów acydurię metylomalonową, u 2 acydurię izowalerianową i acydurię glutarową typu I u 1 pacjenta. Pacjenci pochodzili w większości z rejonów azjatyckich, 8 pacjentów z Pakistanu, 1 pacjent był mieszkańcem Indii Zachodnich pochodzenia afrykańskiego, 1 pochodzenia Arabskiego, 1 z Bangladeszu oraz 2 Europejczyków.

Po zakończeniu fazy I dwójka pacjentów nie przeszła do fazy II, jeden pacjent zmarł po przeszczepie wątroby, a drugi wymagał dłuższej hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii. U 12 pacjentów zastosowano sondę gastrostomijną, a u 1 sondę nosowo-żołądkową.

Faza wprowadzająca: uczestniczyło w niej 13 pacjentów, z których połowa przyjmowała dojelitowo 4 składniki takie jak: białko pochodzenia naturalnego, preparat niezawierający L-aminokwasów, mieszanki energetyczne (ang. *energy modules*) lub indywidualne mieszanki energetyczne (ang. *individual energy modules*).

Faza I (0-26 tygodni): celem tej fazy badania było zapewnienie pacjentom tolerowanej dawki mieszanki. Zastosowano preparat Energivit (Nutricia Ltd.). W celu utrzymania stałego poboru energii, włączono inne źródła energii dodane do mieszanki takie jak polimer glukozy u 8 pacjentów i 50% emulsję tłuszczową u 1 pacjenta. Wszystkie preparaty pozbawione L-aminokwasów zostały zamienione na preparat firmy Vitaflor International Ltd.

Faza II (27-79 tygodni): zastosowano wyłącznie preparat bezbiałkowy (Energivit), który odpowiadał całkowitemu zapotrzebowaniu energetycznemu, nie stosowano już polimeru glukozy i emulsji tłuszczowej. Mediana liczby składników w pożywieniu została zmniejszona z 4 w fazie wprowadzającej do 3 w fazie I, a następnie do 2 w fazie II. Ilość energii dostarczanej z pożywieniem była ściśle kontrolowana w celu uniknięcia nadmiernego przyrostu masy ciała.

Wyniki

Podaż białka

Średnie spożycie białka pochodzenia naturalnego wynosiło 0,9 g/kg/dziennie przez 18 miesięczny okres trwania badania (źródłem białka był preparat Nutriini multifibre). Spożycie białka uległo istotnemu statystycznie zmniejszeniu w okresie od momentu włączenia do 18 mies. obserwacji.

Witaminy, minerały i długołańcuchowe kwasy tłuszczowe

Od rozpoczęcia badania do 79 tygodnia nastąpił istotny statystycznie wzrost w średniej przyjmowanej dziennej dawce: wapnia, żelaza, cynku, seleniu, fosforu, witaminy B₁₂, potasu, magnezu i sodu oraz kwasu dokozaheksanowego i arachidonowego. Składniki, które nie wypełniły dziennego zapotrzebowania to potas, magnez, sód, kwas dokozaheksanowy i błonnik.

W I fazie (tj. do 26 tyg.) nastąpił istotny statystycznie wzrost w średniej przyjmowanej dziennej dawce: magnezu, sodu, witaminy B₁₂, witaminy D, kwasu dokozaheksaenowego i arachidonowego. Składniki, które nie wypełniły dziennego zapotrzebowania to sód, kwas dokozaheksaenowy i błonnik.

Wyniki biochemiczne i hematologiczne

W 18 miesięcznym czasie obserwacji nastąpił istotny statystycznie wzrost poziomu cynku w osoczu, selenu a także hemoglobiny i średniej objętość krwinek czerwonych MCV. Reszta mierzonych wskaźników biochemicznych i hematologicznych pozostała bez istotnej statystycznie zmiany, w zakresie normy.

W fazie I (od 0 do 26 tyg.) tylko poziom selenu w osoczu i nadtlenu glutationu istotnie statystycznie się poprawił (wzrost).

Wyniki antropometryczne

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie zmiany we wzroście i masie ciała pacjentów podczas badania.

Hospitalizacje

Mediana liczby hospitalizacji wyniosła w fazie I: 3 (zakres: 2-12); a w fazie II: 3 (zakres: 1-86). Hospitalizacje były związane z wymiotami, infekcjami w klatce piersiowej i zapaleniem trzustki (1 osoba), co spowodowało dekompensację metaboliczną. Nie zanotowano żadnych hospitalizacji związanych ze zmianą sposobu odżywiania.

Przyjmowane leki

Pacjenci podczas badania przyjmowali preparaty medyczne w medianie liczby: 4 (zakres: 1 – 10), takie jak suplement L-karnityna (13 pacjentów), metronidazol (7 pacjentów), domperidon (2 pacjentów), ondansetron (4 pacjentów), omeprazol (4 pacjentów) i ranitydynę (1 pacjent).

Sześciu osobom przepisano środki przeczyszczające, a 4 os. dodano błonnik do mieszanki w celu zapobiegania zaparciom. Jedno dziecko otrzymywało suplementację sodu z powodu wcześniejszych niskich poziomów we krwi. Tylko jednemu pacjentowi przepisano rutynowe przyjmowanie benzoesu sodu z powodu dekompensacji metabolicznej, żaden inny pacjent nie miał przepisanych leków obniżających poziom amoniaku.

Uwagi analityków Agencji: w publikacji, w tabeli nr 4 posługiwano się średnią (ang. *mean*), zaś w opisie pod tabelą – medianą (ang. *median*). Analitycy Agencji w opisie posługiwali się ww. określeniami z uwzględnieniem tych niejasności.

Bishop 2007

Badanie typu *case-study* dotyczące obserwacji 7 miesięcznej dziewczynki z rozpoznaną acydurią glutarową typu I oraz z objawami makrocefalii i obustronnymi krwiami podtwardówkowymi. Obwód głowy pacjentki zwiększył się z 44 do 48 cm w czasie 6 tygodni. Ze względu na znaczny wpływ krwiami podtwardówkowych (SDH, ang. *subdural hematomas*) pacjentka została poddana obustronnemu drenażowi podtwardówkowemu. Dreny podtwardówkowe usunięto po 48 godzinach bez komplikacji. Pacjentka wykazała łagodną do umiarkowanej poprawę neurologiczną, a krwiami podtwardówkowe w pooperacyjnych badaniach obrazowych wydawały się mniejsze. Wykonano badania laboratoryjne w celu potwierdzenia acydurii glutarowej typu 1.

Rozpoczęto specjalistyczną dietę niskobiałkową, opierającą się na preparacie z żelazem Glutarex-1 i preparacie bezbiałkowym Pro-Phree. Dieta została uzupełniona o podawaną dożylnie karnitynę, aby zapobiec gromadzeniu się kwasu glutarowego. Pacjentka tolerowała karmienie dojelitowe. Pacjentka została wypisana ze szpitala w 6 dniu po operacji.

U pacjentki odnotowano znaczną poprawę. Podczas 11-miesięcznego okresu obserwacji obwód głowy wynoszący 51 cm nadal znajdował się powyżej 95. centyla dla wieku. Wzrost mieścił się w normach.

Nastąpiło zmniejszenie hipotonii i poprawa kontroli utrzymywania głowy. Pacjentka osiągnęła kolejne etapy rozwoju. Badanie tomografii komputerowej przeprowadzone po 11 miesiącach po zabiegu wykazało zanik krwiami podtwardówkowych. Wyniki badań laboratoryjnych wykazały niski poziom kwasu glutarowego w moczu, co świadczy o dobrej kontroli dietetycznej.

8.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania Basic-p.

8.3. Ograniczenia badań i analizy

Nie odnaleziono badań z najwyższych poziomów klasyfikacji – randomizowanych badań klinicznych. Ze względu na fakt, że oceniane jednostki chorobowe należą do grupy chorób rzadkich, brak dostępnych badań klinicznych jest jednak zrozumiały.

Nie odnaleziono żadnego badania, w którym byłby stosowany preparat „Basic-p”, dlatego niniejsze opracowanie zostało oparte o dowody pochodzące z badań, gdzie stosowane były inne nazwy handlowe preparatów nie zawierających białka.

Jakiegolwiek dowody naukowe odnaleziono jedynie dla kilku ocenianych wskazań, tj.: acydurii glutarowej typu I, acydurii propionowej, acydurii metylomalonowej i acydurii izowalerianowej. Dla pozostałych ocenianych wskazań nie odnaleziono żadnych dowodów.

Ocenę skuteczności preparatów pozbawionych białka w oparciu o badanie prospektywne i opis przypadku. Odnalezione dane są niskiej jakości, jednak sugerują pozytywny efekt zastosowania diety pozbawionej białka na stan ogólny pacjenta (szczególnie neurologiczny – *Bishop 2007*) oraz na poprawę podaży składników odżywczych i mineralnych w diecie (*Daly 2017*), bez istotnych zmian we wzroście i masie ciała pacjentów podczas badania.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w latach 07.2016 – 01.2019 złożono 72 wnioski o refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Basic-p w ramach importu docelowego.

W okresie tym wydano zgodę na refundację dla 67 złożonych wniosków (w sumie 23 pacjentów). Łącznie zrefundowano 1095 opakowań Basic-p na łączną kwotę [REDACTED]

Zgodnie z informacją MZ: „cena jednostkowa Basic-p to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki i wynosi ona [REDACTED] za 1 opakowanie (puszka)”.

Nie jest jasne, czy powyższa cena uwzględnia marżę hurtową (10% - art. 7 ust.7 ustawy o refundacji) i w jaki sposób uwzględnić 8% VAT oraz marżę detaliczną. W związku z tym odstąpiono od przedstawiania obliczeń ceny detalicznej Basic-p.

Tabela 6. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym produktu Basic-p w latach 07.2016-01.2019 w ocenianych wskazaniach

Wskazanie	Liczba wniosków – refundacja (wpływ ogółem)	Liczba wniosków – refundacja (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Wiek pacjentów [lata]	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]*
Acyduria metylomalonowa	26	25	8	4x0; 1; 2x2; 4x3; 2x4; 7; 2x8; 9; 13 2x14; 2x15; 2x32; 2x33	376	[REDACTED]
Acyduria izowalerianowa	18	16	5	7x0; 3x1; 5x2; 3x3	240	[REDACTED]
Acyduria propionowa	10	9	2	1; 4x2; 7; 2x8; 2x9	107	[REDACTED]
Kwasica glutarowa	2	2	1	8; 9	12	[REDACTED]
Cytrulinemia	5	5	1	5; 2x6; 2x7	101	[REDACTED]
Deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1)	1	1	1	11	7	[REDACTED]
Choroba syropu klonowego	1	1	1	18	3	[REDACTED]
Zespół Wolfa-Hirschorna	5	4	1	5; 3x6; 7	130	[REDACTED]
Hiperamonemia typu II	3	3	2	6; 7; 8	92	[REDACTED]
Zespół hipoglikemia-hiperamonemia	1	1	1	4	27	[REDACTED]
Łącznie	72	67	23	-	1 095	[REDACTED]

*Cena jednostkowa Basic-p to średnia cena netto sprzedaży preparatu do apteki i wynosi ona [REDACTED] za 1 opakowanie (dane z ostatniego roku)

9.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Według danych przekazanych przez MZ w zleceniu z dnia 28.01.2019 r., znak: PLD.46434.485.2019.1.SK średnia cena netto sprzedaży produktu do apteki wynosi [REDACTED] za 1 opakowanie.

Z uwagi na fakt, iż dzienna ilość produktu Basic-p nie została ustalona, zaś postępowanie dietetyczne w każdej z ocenianych jednostek chorobowych jest indywidualne nie jest możliwe wskazanie prognozy wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Łączna kwota zgód na refundację produktu Basic-p w latach 07-2016-01.2019 wyniosła [REDACTED]

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 28.01.2019 r., znak PLD.46434.485.2019.1.SK (data wpływu do AOTMiT: 01.02.2019 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Basic-p, proszek, puszka á 400g sprowadzanego w trybie art. 29 ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2018 r. poz. 1541.), we wskazaniu: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia.

Powyższy produkt nie znajduje się w obrocie na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

Problem zdrowotny

Choroby wskazane w zleceniu MZ tj. acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia charakteryzują się genetycznie uwarunkowanymi wadami metabolizmu./brakami lub niedoborami specyficznych enzymów. Jedynie zespół Wolfa-Hirschhorna nie jest wadą metabolizmu. Jest to zespół wad wrodzonych, uwarunkowany genetycznie.

Leczenie

We wszystkich chorobach wskazanych we wniosku MZ zaleca się stosowanie diety niskobiałkowej w połączeniu z preparatem aminokwasowym dostosowanym do rodzaju choroby.

W przypadku acydurii metylomalonowej można zastosować suplementację witaminy B12. Suplementacja karnityny zalecana jest w acydurii izowalerianowej, propionowej oraz glutarowej. Inne formy leczenia obejmują zastosowanie leków obniżający stężenie amoniaku w przypadku acydurii propionowej, cytrulinemii, CPS1, a także hiperamonemii typu II. W przypadku choroby syropu klonowego oraz CPS1 wykonuje się również przeszczep wątroby.

W zespole Wolfa-Hirschhorna leczenie jest objawowe i wielodyscyplinarne, w tym konieczne jest zastosowanie różnorodnych programów rehabilitacyjnych, leczenia napadów padaczkowych (zastosowanie kwasu walproinowego z lub bez etosuccimidu) oraz terapii żywieniowych.

Epidemiologia

Zgodnie z danymi uzyskanymi od eksperta Pana prof. dr hab. n. med. Janusza Książyka wszystkie choroby wymienione we wniosku refundacyjnym MZ są to choroby rzadkie. Liczba obecnie chorujących pacjentów w Polsce wynosi <20 w przypadku acydurii metylomalonowej i propionowej. Mniej niż 5 osób choruje obecnie w Polsce na cytrulinemii i CPS1. Najwięcej przypadków dotyczy choroby syropu klonowego i hiperamonemii typu II, obecnie w Polsce jest to od 20 do 30 pacjentów. W przypadku acydurii izowalerianowej, glutarowej, zespołu Wolfa – Hirschhorna oraz zespołu hiperglikemii – hiperamonemii ekspert nie wskazał liczby obecnie chorych w Polsce.

Liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi poniżej 1. Jedynie w przypadku hiperamonemii typu II liczba ta może być większa ale ekspert ocenia ją jako nieprzekraczającą 10 nowych przypadków rocznie.

Z danych MZ otrzymanych wraz z pismem zlecającym wynika, że łącznie w latach 07.2016-01.2019 dwudziestu trzech pacjentów (liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach) złożyło wniosek o sprowadzenie z zagranicy preparatu Basic-p wraz z jego refundacją w omawianych wskazaniach, na łączną liczbę 1095 opakowań.

Technologie alternatywne

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 27.02.2019 r. obecnie nie jest refundowany żaden preparat będący żywnością specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który mógłby być stosowany zamiast Basic-p. Także w opinii ekspertów i na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych nie ma technologii medycznej alternatywnej dla preparatu Basic-p.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono 14 rekomendacji, które zostały uwzględnione w raporcie. Odnalezione rekomendacje dotyczyły postępowania w acydurii metylomalonowej, propionowej i izowalerianowej, a także w chorobie syropu klonowego, hiperamonemii i kwasicy glutarowej. Przedstawiono jeden konsensus ekspertów odnoszący się ogólnie do zaburzeń cyklu mocznikowego. Dla pozostałych ocenianych wskazań (cytrulinemii, CPS1, zespołu Wolfa-Hirschorna, zespołu hipoglikemia-hiperamonemia) nie odnaleziono odpowiednich rekomendacji klinicznych.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają przestrzegania diety niskobiałkowej.

W chorobie syropu klonowego wytyczne podkreślają, iż należy rozpocząć żywienie pacjenta środkiem spożywczym, w którym białko jest wolne od BCAA (aminokwasy o rozgałęzionych łańcuchach: leucyna, izoleucyna i walinina). Wytyczne Brytyjskie BIMDG z 2015 roku zalecają rozpoczęcie odżywiania dzieci i niemowląt środkami spożywczymi bez BCAA. Wśród możliwych do zastosowania wymieniają takie produkty jak: MSUD Anamix Infant (Nutricia), Isoleucine 50, Valine 50.

W przypadku acydurii propionowej, metylomalonowej oraz izowalerianowej wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają przestrzeganie diety o ograniczonej ilości białka. Żywność medyczna podawana pacjentowi ma na celu dostarczenie odpowiednich witamin, minerałów i tłuszczów.

W kwasicy glutarowej odnalezione rekomendacje (Boy 2016, BIMDG 2015) zalecają stosowanie diety niskobiałkowej, a także ograniczenie spożycia lizyny i tryptofanu.

W publikacji *Häberle 2011* dotyczącej żywienia pacjentów z hiperammonemią, wskazano, że źródłem energii powinien być pokarm bogaty w glukozę i lipidy, przestrzegając tym samym diety niskobiałkowej. Aby zapobiegać niedoborom niezbędnych aminokwasów, również wymieniono konieczność stosowania środków spożywczych. Jako roztwór dożylny wymieniono między innymi Aminosteril Hepa, Fresenius; jako żywienie dojelitowe, np. UCD, Milupa lub EAM, SHS.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań z najwyższych poziomów klasyfikacji – randomizowanych badań klinicznych. Ze względu na fakt, że oceniane jednostki chorobowe należą do grupy chorób rzadkich, brak dostępnych badań klinicznych jest jednak zrozumiały.

Nie odnaleziono żadnego badania, w którym byłby stosowany preparat „Basic-p”, dlatego niniejsze opracowanie zostało oparte o dowody pochodzące z badań, gdzie stosowane były inne nazwy handlowe preparatów nie zawierających białka.

Jakiegokolwiek dowody naukowe odnaleziono jedynie dla kilku ocenianych wskazań, tj.: acydurii glutarowej typu I, acydurii propionowej, acydurii metylomalonowej i acydurii izowalerianowej. Dla pozostałych ocenianych wskazań nie odnaleziono żadnych dowodów.

Ocenę skuteczności preparatów pozbawionych białka w oparciu o badanie prospektywne i opis przypadku. Odnalezione dane są niskiej jakości, jednak sugerują pozytywny efekt zastosowania diety pozbawionej białka na stan ogólny pacjenta (szczególnie neurologiczny – *Bishop 2007*) oraz na poprawę podaży składników odżywczych i mineralnych w diecie (*Daly 2017*), bez istotnych zmian we wzroście i masie ciała pacjentów podczas badania.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z uwagi na fakt, iż dzienna ilość produktu Basic-p nie została ustalona, zaś postępowanie dietetyczne w każdej z ocenianych jednostek chorobowych jest indywidualne nie jest możliwe wskazanie prognozy wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Według danych przekazanych przez MZ w zleceniu z dnia 28.01.2019 r., znak: PLD.46434.485.2019.1.SK średnia cena netto sprzedaży produktu do apteki wynosi [REDAKTOWANE] za 1 opakowanie.

Nie jest jasne, czy powyższa cena uwzględnia marżę hurtową (10% - art. 7 ust.7 ustawy o refundacji) i w jaki sposób uwzględnić 8% VAT oraz marżę detaliczną. W związku z tym odstępiono od przedstawiania obliczeń ceny detalicznej Basic-p.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w latach 07.2016 – 01.2019 złożono 72 wnioski o refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Basic-p w ramach importu docelowego.

Łączna kwota zgód na refundację produktu Basic-p w latach 07-2016-01.2019 wyniosła [REDAKTOWANE]

Opinie ekspertów

W opinii ekspertów Pani dr n. med. Joanny Taybert, Pani dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej oraz Pana prof. dr hab. n. med. Janusza Książyka zastosowanie preparatu Basic-p jest uzasadnione w leczeniu pacjentów ze wskazaniem: acyduria metylomelanowa, acydura izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperaminemia celem właściwego zbilansowania metabolicznego pacjentów. W przypadku zespołu Wolfa – Hirschhrna eksperci zwrócili uwagę, że nie jest to wrodzona wada metabolizmu, choć jest chorobą uwarunkowaną genetycznie i eksperci nie widzą uzasadnienia dla zastosowania preparatu Basic-p w tym zespole.

11. Źródła

Daly 2017	Daly A. et al: Refining low protein modular feeds for children on low protein tube feeds with organic acidurias; <i>Molecular Genetics and Metabolism Reports</i> 13 (2017) 99–104; http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.08.003
Bishop 2017	Bishop F. et al: Glutaric aciduria type 1 presenting as bilateral subdural hematomas mimicking nonaccidental trauma; <i>J Neurosurg (3 Suppl Pediatrics)</i> 106:222–226, 2007
Baumgartner 2014	Baumgartner M. et al: Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia; <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 2014, 9:130
BIMDG 2015	Rekomendacje kliniczne British Inherited Metabolic Disease Group: MSUD Dietetic Management Pathway; http://www.bimdg.org.uk/site/guidelines-enbs.asp?t=1 (dostęp: 21.03.2019 r.)
BIMDG 2015	Rekomendacje kliniczne British Inherited Metabolic Disease Group: Glutaric aciduria type 1 (GA1) Dietetic Management Pathway; http://www.bimdg.org.uk/site/guidelines-enbs.asp?t=2 (dostęp: 21.03.2019 r.)
Boy 2016	Boy N. et al: Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision; <i>J Inher Metab Dis</i> , DOI 10.1007/s10545-016-9999-9
EIMD 2014	Rekomendacje kliniczne European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases; Methylmalonic and Propionic acidurias: Quick reference guide; http://www.e-imd.org/rc/e-imd/htm/Article/2014/e-imd-20140716-085102-695/src/htm_fullText/en/MMA_PA%20guideline_Quick%20reference%20guide_201408.pdf (dostęp: 21.03.2019 r.)
Frazier 2014	Frazier D. et al: Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence- and consensus-based approach; <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 112 (2014) 210–217, http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.05.006
GMDI SERC 2017	Rekomendacje kliniczne Southeast Regional Genetics Network: MSUD Nutrition Management Guidelines; https://southeastgenetics.org/ngp/guidelines.php/105/nr/0/0/MSUD (dostęp: 18.03.2019 r.)
Häberle 2011	Häberle J.: Clinical practice: the management of hyperammonemia; <i>Eur J Pediatr</i> (2011) 170:21–34, DOI 10.1007/s00431-010-1369-2
Jurecki 2019	Jurecki E. et al: Nutrition management guideline for propionic acidemia: An evidence- and consensus-based approach; <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> Available online 4 March 2019, https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.02.007
NECMP 2013	Rekomendacje kliniczne The New England Consortium of Metabolic Programs Maple Syrup Urine Disease (MSUD); https://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/organic-acid-disorders/maple-syrup-urine-disease-msud/ (dostęp: 21.03.2019 r.)
NECMP 2013	Rekomendacje kliniczne The New England Consortium of Metabolic Programs Isovaleric Acidemia - Acute Illness Protocol; https://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/organic-acid-disorders/isovaleric-acidemia/ (dostęp: 21.03.2019 r.)
NIH 2012	Chapman K. et al: Acute Management of Propionic Acidemia; <i>Mol Genet Metab.</i> 2012 January ; 105(1): 16–25. doi:10.1016/j.ymgme.2011.09.026.
Reid Sutton 2012	Reid Sutton V. et al: Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia; <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 105 (2012) 26–33, doi:10.1016/j.ymgme.2011.08.034
Singh 2005	Sing R. et al: Nutritional Management of Urea Cycle Disorders; <i>Crit Care Clin</i> 21 (2005) S27–S35, doi:10.1016/j.ccc.2005.08.003
Obwieszczenie MZ	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2019-02-27 ws. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2019-03-01
Strony internetowe	
https://chorobyrazdkie.blogspot.com/2012/08/zespo-wolfa-hirschhorna.html (dostęp: 08.04.2019 r.)	
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=147 (dostęp: 05.04.2019 r.)	
https://ghr.nlm.nih.gov/condition/carbamoyl-phosphate-synthetase-i-deficiency#resources (dostęp: 05.04.2019 r.)	
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=664 (dostęp: 05.04.2019 r.)	
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=en&Expert=35878 (dostęp 05.04.2019 r.)	
https://www.nutriciamedical.be/fr-BE/Catalogue/Milupa/Milupa%20Basic-p (dostęp: 09.04.2019 r.)	
https://gis.gov.pl/zywnosc-i-woda/sytuacja-prawna-zywnosci-dla-okreslonych-grup/ (dostęp: 11.04.2019 r.)	
Inne	
Ulotka: Milupa Basic-p, Milupa OS1, Propimex 1, MSUD AID III preparat aminokwasowy, Phlexy-Vits saszetki, Enfamil BCAD 1, Enfamil BCAD 1, Pro-Phree, ulotka Energivit.	

L. p.	Zapytanie	Wynik
	Disease Ornithine Carbamoyl transferase OR Deficiency Diseases Ornithine Carbamoyl transferase OR Deficiencies Diseases Ornithine Carbamoyl transferase OR Deficiency Ornithine Carbamoyl transferase OR Deficiencies Ornithine Carbamoyl transferase OR Deficiency Diseases Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency OR Ornithine Carbamoyltransferase Deficiencies OR Deficiency Disease Ornithine Carbamoyltransferase OR Deficiencies Disease Ornithine Carbamoyltransferase OR Deficiency Diseases Ornithine Carbamoyltransferase OR Deficiencies Diseases Ornithine Carbamoyltransferase OR Deficiency Diseases Ornithine Carbamoyl transferase Deficiency OR Ornithine Carbamoyl transferase Deficiencies OR Deficiency Disease Ornithine Carbamoyl transferase OR Deficiencies Diseases Ornithine Carbamoyl transferase OR Deficiency Diseases Ornithine Carbamoyl transferase OR Deficiencies Ornithine Carbamoyl transferase OR OTC Deficiency OR OTC Deficiencies OR Deficiency OTC OR Deficiencies OTC OR Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Hyperammonemia Due To	
#34	Search "Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease"[Mesh]	887
#32	Search (((("Citrullinemia"[Mesh]) OR (citrullinemia OR citrullinemia OR citrullinaemia OR citrullinaemia OR ass deficiency OR ass deficiencies OR deficiencies ass OR deficiency ass OR citrullinuria OR citrullinuria OR argininosuccinic acid synthetase deficiency OR argininosuccinic acid synthetase deficiency OR argininosuccinic acid synthetase deficiencies OR argininosuccinic acid synthetase deficiencies OR argininosuccinic synthetase deficiency OR argininosuccinic synthetase deficiencies OR argininosuccinic synthetase deficiencies OR argininosuccinate acid synthetase deficiency OR argininosuccinate acid synthetase deficiency OR argininosuccinate acid synthetase deficiencies OR argininosuccinate acid synthetase deficiencies OR argininosuccinate synthetase deficiency OR argininosuccinate synthetase deficiencies OR argininosuccinate synthetase deficiencies OR deficiency argininosuccinate synthetase OR deficiency argininosuccinate synthase OR deficiencies argininosuccinate synthetase OR deficiencies argininosuccinate synthase OR deficiency argininosuccinic synthetase OR deficiency argininosuccinic synthase OR deficiencies argininosuccinic synthetase OR deficiencies argininosuccinic synthase OR deficiency argininosuccinate acid synthetase OR deficiency argininosuccinate acid synthase OR deficiencies argininosuccinate acid synthetase OR deficiency argininosuccinate acid synthase OR deficiency argininosuccinic acid synthetase OR deficiency argininosuccinic acid synthetase OR deficiency argininosuccinic acid synthetase OR deficiency disease argininosuccinate synthetase OR deficiency disease argininosuccinate synthase OR deficiencies disease argininosuccinate synthetase OR deficiencies disease argininosuccinate synthase OR deficiency disease argininosuccinic synthetase OR deficiency disease argininosuccinic synthase OR deficiencies disease argininosuccinate acid synthetase OR deficiency disease argininosuccinate acid synthase OR deficiencies disease argininosuccinate acid synthetase OR deficiencies disease argininosuccinate acid synthase OR deficiency diseases argininosuccinate synthetase OR deficiencies diseases argininosuccinate synthase OR deficiencies diseases argininosuccinate synthetase OR deficiencies diseases argininosuccinate synthase OR deficiency diseases argininosuccinic synthetase OR deficiencies diseases argininosuccinic synthase OR deficiency diseases argininosuccinate acid synthetase OR deficiency diseases argininosuccinate acid synthase OR deficiencies diseases argininosuccinate acid synthetase OR deficiency diseases argininosuccinate acid synthase OR deficiency diseases argininosuccinic acid synthetase OR deficiency diseases argininosuccinic acid synthetase OR deficiencies diseases argininosuccinic acid synthetase OR deficiencies diseases argininosuccinic acid synthetase OR deficiencies diseases argininosuccinic acid synthetase OR ass deficiency OR mckusick 21570))) AND (("Diet, Protein-Restricted"[Mesh]) OR (Low protein diet OR Low protein diets OR Protein free diet OR Protein free diets OR Protein restricted diet OR Protein restricted diets OR diet low protein OR diets low protein OR diet protein free OR diets protein free OR diet protein restricted OR diets protein restricted OR Basic\$P))	53
#31	Search ("Citrullinemia"[Mesh]) OR (citrullinemia OR citrullinemia OR citrullinaemia OR citrullinaemia OR ass deficiency OR ass deficiencies OR deficiencies ass OR deficiency ass OR citrullinuria OR citrullinuria OR argininosuccinic acid synthetase deficiency OR argininosuccinic acid synthetase deficiency OR argininosuccinic acid synthetase deficiencies OR argininosuccinic acid synthetase deficiencies OR argininosuccinic synthetase deficiency OR argininosuccinic synthetase deficiencies OR argininosuccinic synthetase deficiencies OR argininosuccinate acid synthetase deficiency OR argininosuccinate acid synthetase deficiency OR argininosuccinate acid synthetase deficiencies OR argininosuccinate synthetase deficiency OR argininosuccinate synthetase deficiencies OR argininosuccinate synthetase deficiencies OR deficiency argininosuccinate synthetase OR deficiency argininosuccinate synthase OR deficiencies argininosuccinate synthetase OR deficiencies argininosuccinate synthase OR deficiency argininosuccinic synthetase OR deficiency argininosuccinic synthase OR deficiencies argininosuccinic synthetase OR deficiencies argininosuccinic synthase OR deficiency argininosuccinate acid synthetase OR deficiency argininosuccinate acid synthase OR deficiencies argininosuccinate acid synthetase OR deficiency argininosuccinate acid synthase OR deficiency diseases argininosuccinate synthetase OR deficiencies diseases argininosuccinate synthase OR deficiencies diseases argininosuccinate synthetase OR deficiencies diseases argininosuccinate synthase OR deficiency diseases argininosuccinic synthetase OR deficiency diseases argininosuccinic synthase OR deficiencies diseases argininosuccinate acid synthetase OR deficiency diseases argininosuccinate acid synthase OR deficiencies diseases argininosuccinate acid synthetase OR deficiency diseases argininosuccinate acid synthase OR deficiency disease argininosuccinate synthetase OR deficiency disease argininosuccinate synthase OR deficiencies disease argininosuccinate synthetase OR deficiencies disease argininosuccinate synthase OR deficiency disease argininosuccinic synthetase OR deficiency disease argininosuccinic synthase OR deficiencies disease argininosuccinate acid synthetase OR deficiency disease argininosuccinate acid synthase OR deficiencies disease argininosuccinate acid synthetase OR deficiencies disease argininosuccinate acid synthase OR deficiency disease argininosuccinic acid synthetase OR deficiency disease argininosuccinic acid synthetase OR deficiencies disease argininosuccinic acid synthetase OR deficiencies diseases argininosuccinate synthetase OR deficiency diseases argininosuccinate synthase OR deficiencies diseases argininosuccinate synthetase OR deficiencies diseases argininosuccinate synthase OR deficiency diseases	789

L. p.	Zapytanie	Wynik
	PCC OR Propionicacidemia OR Propionicacidemias OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiency OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiencies OR Carboxylase Deficiencies Propionyl CoA OR Carboxylase Deficiency Propionyl CoA OR Deficiencies Propionyl CoA Carboxylase OR Deficiency Propionyl CoA Carboxylase OR Propionicaciduria OR Propionicacidurias OR Ketotic Hyperglycinemia OR Ketotic Hyperglycinemias OR Hyperglycinemia Ketotic OR Hyperglycinemias Ketotic OR Acidaemia Propionic or Propionic acidaemia or Acidaemias Propionic or Propionic acidaemias or Propionicacidaemia or Propionicacidaemias or mckusick 23205 or mckusick 23200 or propionyl coa carboxylase deficiency syndrome))) AND (("Diet, Protein-Restricted"[Mesh]) OR (Low protein diet OR Low protein diets OR Protein free diet OR Protein free diets OR Protein restricted diet OR Protein restricted diets OR diet low protein OR diets low protein OR diet protein free OR diets protein free OR diet protein restricted OR diets protein restricted OR Basic\$p))	
#20	Search ("Propionic Acidemia"[Mesh]) OR (Acidemia Propionic OR Propionic acidemia OR Aciduria Propionic OR Propionic aciduria OR Acidemias Propionic OR Propionic acidemias OR Acidurias Propionic OR Propionic acidurias OR Ketotic Glycinemia OR Ketotic Glycinemias OR Glycinemia Ketotic OR Glycinemias Ketotic OR Hyperglycinemia With Ketoacidosis And Leukopenia OR PCC Deficiency OR PCC Deficiencies OR Deficiencies PCC OR Deficiency PCC OR Propionicacidemias OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiency OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiencies OR Carboxylase Deficiencies Propionyl CoA OR Carboxylase Deficiency Propionyl CoA OR Deficiencies Propionyl CoA Carboxylase OR Deficiency Propionyl CoA Carboxylase OR Propionicaciduria OR Propionicacidurias OR Ketotic Hyperglycinemia OR Ketotic Hyperglycinemias OR Hyperglycinemia Ketotic OR Hyperglycinemias Ketotic OR Acidaemia Propionic or Propionic acidaemia or Acidaemias Propionic or Propionic acidaemias or Propionicacidaemia or Propionicacidaemias or mckusick 23205 or mckusick 23200 or propionyl coa carboxylase deficiency syndrome)	2535
#18	Search Acidemia Propionic OR Propionic acidemia OR Aciduria Propionic OR Propionic aciduria OR Acidemias Propionic OR Propionic acidemias OR Acidurias Propionic OR Propionic acidurias OR Ketotic Glycinemia OR Ketotic Glycinemias OR Glycinemia Ketotic OR Glycinemias Ketotic OR Hyperglycinemia With Ketoacidosis And Leukopenia OR PCC Deficiency OR PCC Deficiencies OR Deficiencies PCC OR Deficiency PCC OR Propionicacidemias OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiency OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiencies OR Carboxylase Deficiencies Propionyl CoA OR Carboxylase Deficiency Propionyl CoA OR Deficiencies Propionyl CoA Carboxylase OR Deficiency Propionyl CoA Carboxylase OR Propionicaciduria OR Propionicacidurias OR Ketotic Hyperglycinemia OR Ketotic Hyperglycinemias OR Hyperglycinemia Ketotic OR Hyperglycinemias Ketotic OR Acidaemia Propionic or Propionic acidaemia or Acidaemias Propionic or Propionic acidaemias or Propionicacidaemia or Propionicacidaemias or mckusick 23205 or mckusick 23200 or propionyl coa carboxylase deficiency syndrome	2535
#17	Search "Propionic Acidemia"[Mesh]	159
#15	Search (((("Acidemia, isovaleric" [Supplementary Concept]) OR (Isovaleric acidemia OR Acidemia isovaleric OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiency OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiency OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiency OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiency OR Isovaleric acidemias OR Acidemias isovaleric OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiencies OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiencies OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiencies OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiencies OR Isovaleric acidaemia OR Acidaemia isovaleric OR Isovaleric acidaemias OR Acidaemias isovaleric))) AND (("Diet, Protein-Restricted"[Mesh]) OR (Low protein diet OR Low protein diets OR Protein free diet OR Protein free diets OR Protein restricted diet OR Protein restricted diets OR diet low protein OR diets low protein OR diet protein free OR diets protein free OR diet protein restricted OR diets protein restricted OR Basic\$p))	18
#14	Search ("Acidemia, isovaleric" [Supplementary Concept]) OR (Isovaleric acidemia OR Acidemia isovaleric OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiency OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiency OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiency OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiency OR Isovaleric acidemias OR Acidemias isovaleric OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiencies OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiencies OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiencies OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiencies OR Isovaleric acidaemia OR Acidaemia isovaleric OR Isovaleric acidaemias OR Acidaemias isovaleric)	312
#13	Search Isovaleric acidemia OR Acidemia isovaleric OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiency OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiency OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiency OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiency OR Isovaleric acidemias OR Acidemias isovaleric OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiencies OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiencies OR Isovaleric acid CoA Dehydrogenase Deficiencies OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiencies OR Isovaleric acidaemia OR Acidaemia isovaleric OR Isovaleric acidaemias OR Acidaemias isovaleric	312
#12	Search "Acidemia, isovaleric" [Supplementary Concept]	38
#10	Search (((("Methylmalonic Aciduria due to Methylmalonyl-CoA Mutase Deficiency" [Supplementary Concept] OR "Methylmalonic acidemia" [Supplementary Concept])) OR (methylmalonic acidemia OR methylmalonic aciduria OR acidemia methylmalonic OR aciduria methylmalonic OR methylmalonic acidemias OR methylmalonic acidurias OR acidemias methylmalonic OR acidurias methylmalonic OR MMA due to MCM Deficiency OR MMA due to MCM Deficiencies OR methylmalonic acidaemia OR acidaemia methylmalonic OR methylmalonic acidaemias OR acidaemias methylmalonic))) AND (("Diet, Protein-Restricted"[Mesh]) OR (Low protein diet OR Low protein diets OR Protein free diet OR Protein free diets OR Protein restricted diet OR Protein restricted diets OR diet low protein OR diets low protein OR diet protein free OR diets protein free OR diet protein restricted OR diets protein restricted OR Basic\$p))	67
#9	Search (("Methylmalonic Aciduria due to Methylmalonyl-CoA Mutase Deficiency" [Supplementary Concept] OR "Methylmalonic acidemia" [Supplementary Concept])) OR (methylmalonic acidemia OR methylmalonic aciduria OR acidemia methylmalonic OR aciduria methylmalonic OR methylmalonic acidemias OR methylmalonic acidurias OR acidemias methylmalonic OR acidurias methylmalonic OR MMA due to MCM Deficiency OR MMA due to MCM Deficiencies OR methylmalonic acidaemia OR acidaemia methylmalonic OR methylmalonic acidaemias OR	1341

L. p.	Zapytanie	Wynik
	acidaemias methylmalonic)	
#8	Search methylmalonic acidemia OR methylmalonic aciduria OR acidemia methylmalonic OR aciduria methylmalonic OR methylmalonic acidemias OR methylmalonic acidurias OR acidemias methylmalonic OR acidurias methylmalonic OR MMA due to MCM Deficiency OR MMA due to MCM Deficiencies OR methylmalonic acidaemia OR acidaemia methylmalonic OR methylmalonic acidaemias OR acidaemias methylmalonic	1341
#7	Search "Methylmalonic Aciduria due to Methylmalonyl-CoA Mutase Deficiency" [Supplementary Concept] OR "Methylmalonic acidemia" [Supplementary Concept]	192
#4	Search ("Diet, Protein-Restricted"[Mesh]) OR (Low protein diet OR Low protein diets OR Protein free diet OR Protein free diets OR Protein restricted diet OR Protein restricted diets OR diet low protein OR diets low protein OR diet protein free OR diets protein free OR diet protein restricted OR diets protein restricted OR Basic\$p)	48284
#3	Search Low protein diet OR Low protein diets OR Protein free diet OR Protein free diets OR Protein restricted diet OR Protein restricted diets OR diet low protein OR diets low protein OR diet protein free OR diets protein free OR diet protein restricted OR diets protein restricted OR Basic\$p	48284
#2	Search "Diet, Protein-Restricted"[Mesh]	2687

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid, 27.03.2019 r.

L. p.	Zapytanie	Wynik
1	basic p.ab,kw,ti.	35
2	basci-p.ab,kw,ti.	0
3	exp protein restriction/	6708
4	(diet protein restricted or protein restricted diet or diet giovanetti or giovanetti diet or diet poor protein or poor protein diet or protein poor diet or diet protein poor or diet borst or borst diet or hypoprotein diet or diet hypoprotein or protein free diet or protein diet free or diet protein free or diet free protein or low protein diet or protein low diet or diet protein low or diet low protein or diets protein restricted or protein restricted diets or diets giovanetti or giovanetti diets or diets poor protein or poor protein diets or protein poor diets or diets protein poor or diets borst or borst diets or hypoprotein diets or diets hypoprotein or protein free diets or protein diets free or diets protein free or diets free protein or low protein diets or protein low diets or diets protein low or diets low protein).ab,kw,ti.	4428
5	1 or 2 or 3 or 4	8349
6	(methylmalonic acidemia or methylmalonic aciduria or acidemia methylmalonic or aciduria methylmalonic or methylmalonic acidemias or methylmalonic acidurias or acidemias methylmalonic or acidurias methylmalonic or MMA due to MCM Deficiency or MMA due to MCM Deficiencies or methylmalonic acidaemia or acidaemia methylmalonic or methylmalonic acidaemias or acidaemias methylmalonic).ab,kw,ti.	1626
7	5 and 6	142
8	(Isovaleric acidemia or Acidemia isovaleric or Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiency or Isovaleryl CoA carboxylase deficiency or Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiency or Isovaleric acid CoA carboxylase deficiency or Isovaleric acidemias or Acidemias isovaleric or Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiencies or Isovaleryl CoA carboxylase deficiencies or Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiencies or Isovaleric acid CoA carboxylase deficiencies or Isovaleric acidaemia or Acidaemia isovaleric or Isovaleric acidaemias or Acidaemias isovaleric).ab,kw,ti.	242
9	5 and 8	30
10	exp propionic acidemia/	941
11	((Acidemia Propionic or Propionic acidemia or Aciduria Propionic or Propionic aciduria or Acidemias Propionic or Propionic acidemias or Acidurias Propionic or Propionic acidurias or Ketotic Glycinemia or Ketotic Glycinemias or Glycinemia Ketotic or Glycinemias Ketotic or Hyperglycinemia With Ketoacidosis) and Leukopenia) or PCC Deficiency or PCC Deficiencies or Deficiencies PCC or Deficiency PCC or Propionicacidemia or Propionicacidemias or Propionyl CoA Carboxylase Deficiency or Propionyl CoA Carboxylase Deficiencies or Carboxylase Deficiencies Propionyl CoA or Carboxylase Deficiency Propionyl CoA or Deficiencies Propionyl CoA Carboxylase or Deficiency Propionyl CoA Carboxylase or Propionicaciduria or Propionicacidurias or Ketotic Hyperglycinemia or Ketotic Hyperglycinemias or Hyperglycinemia Ketotic or Hyperglycinemias Ketotic or Acidaemia Propionic or Propionic acidaemia or Acidaemias Propionic or Propionic acidaemias or Propionicacidaemia or Propionicacidaemias or mckusick 23205 or mckusick 23200 or propionyl coa carboxylase deficiency syndrome).ab,kw,ti.	322
12	10 or 11	1057
13	5 and 12	122

L. p.	Zapytanie	Wynik
34	32 or 33	142
35	5 and 34	21
36	(Hyperinsulinism hyperammonemia syndrome or Hyperinsulinism hyperammonemia syndromes or syndrome Hyperinsulinism hyperammonemia or syndromes Hyperinsulinism hyperammonemia).ab,kw,ti.	66
37	5 and 36	5

Tabela 9 Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library, 27.03.2019 r.

L. p.	Zapytanie	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Diet, Protein-Restricted] explode all trees	204
#2	(Low protein diet OR Low protein diets OR Protein free diet OR Protein free diets OR Protein restricted diet OR Protein restricted diets OR diet low protein OR diets low protein OR diet protein free OR diets protein free OR diet protein restricted OR diets protein restricted OR Basic\$) (Word variations have been searched)	5922
#3	#1 OR #2	4901
#4	(methylmalonic acidemia OR methylmalonic aciduria OR acidemia methylmalonic OR aciduria methylmalonic OR methylmalonic acidemias OR methylmalonic acidurias OR acidemias methylmalonic OR acidurias methylmalonic OR MMA due to MCM Deficiency OR MMA due to MCM Deficiencies OR methylmalonic acidaemia OR acidaemia methylmalonic OR methylmalonic acidaemias OR acidaemias methylmalonic) (Word variations have been searched)	13
#5	#4 AND #3	2
#6	(Isovaleric acidemia OR Acidemia isovaleric OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiency OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiency OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiency OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiency OR Isovaleric acidemias OR Acidemias isovaleric OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiencies OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiencies OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiencies OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiencies OR Isovaleric acidaemia OR Acidaemia isovaleric OR Isovaleric acidaemias OR Acidaemias isovaleric) (Word variations have been searched)	4
#7	#6 AND #3	2
#8	MeSH descriptor: [Propionic Acidemia] explode all trees	3
#9	(Acidemia Propionic OR Propionic acidemia OR Aciduria Propionic OR Propionic aciduria OR Acidemias Propionic OR Propionic acidemias OR Acidurias Propionic OR Propionic acidurias OR Ketotic Glycinemia OR Ketotic Glycinemias OR Glycinemia Ketotic OR Glycinemias Ketotic OR Hyperglycinemia With Ketoacidosis And Leukopenia OR PCC Deficiency OR PCC Deficiencies OR Deficiencies PCC OR Deficiency PCC OR Propionicacidemia OR Propionicacidemias OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiency OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiencies OR Carboxylase Deficiencies Propionyl CoA OR Carboxylase Deficiency Propionyl CoA OR Deficiencies Propionyl CoA Carboxylase OR Deficiency Propionyl CoA Carboxylase OR Propionicaciduria OR Propionicacidurias OR Ketotic Hyperglycinemia OR Ketotic Hyperglycinemias OR Hyperglycinemia Ketotic OR Hyperglycinemias Ketotic OR Acidaemia Propionic or Propionic acidaemia or Acidaemias Propionic or Propionic acidaemias or Propionicacidaemia or Propionicacidaemias or mckusick 23205 or mckusick 23200 or propionyl coa carboxylase deficiency syndrome) (Word variations have been searched)	36
#10	#8 OR #9	36
#11	#10 AND #3	3
#12	(Glutaric Aciduria OR Aciduria Glutaric OR Glutaric Acidemia OR Acidemia Glutaric OR Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency OR Glutaryl-CoA Oxidase Deficiency OR Glutaric Acidurias OR Acidurias Glutaric OR Glutaric Acidemias OR Acidemias Glutaric OR Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiencies OR Glutaryl-CoA Oxidase Deficiencies OR Glutaric Acidaemia OR Acidaemia Glutaric OR Glutaric Acidaemias OR Acidaemias Glutaric OR electron transfer flavoprotein deficiency OR ETF deficiency OR multiple acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency OR multiple acyl coenzyme A dehydrogenation deficiency) (Word variations have been searched)	11
#13	#12 AND #3	1
#14	MeSH descriptor: [Citrullinemia] explode all trees	1
#15	(citrullinemia OR Citrullinemias OR citrullinaemia OR Citrullinaemias OR ASS Deficiency OR ASS Deficiencies OR Deficiencies ASS OR Deficiency ASS OR Citrullinuria OR Citrullinurias OR Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency OR Argininosuccinic Acid Synthase Deficiency OR Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiencies OR Argininosuccinic Acid Synthase Deficiencies OR Argininosuccinic Synthetase Deficiency OR Argininosuccinic Synthase Deficiencies OR Argininosuccinate Acid Synthetase Deficiency OR Argininosuccinate Acid Synthase Deficiency OR Argininosuccinate Acid Synthetase Deficiencies OR Argininosuccinate Acid Synthase Deficiencies OR Argininosuccinate Synthetase Deficiency OR Argininosuccinate Synthase Deficiency OR Argininosuccinate Synthetase Deficiencies OR Argininosuccinate Synthase Deficiencies OR Deficiency Argininosuccinate Synthetase OR Deficiency Argininosuccinate Synthase OR Deficiencies Argininosuccinate Synthetase OR Deficiencies Argininosuccinate Synthase OR Deficiency Argininosuccinic Synthetase OR Deficiency Argininosuccinic Synthase OR Deficiencies Argininosuccinic Synthetase OR Deficiencies Argininosuccinic Synthase OR Deficiency Argininosuccinate Acid Synthetase OR Deficiency Argininosuccinate Acid Synthase OR Deficiencies Argininosuccinate Acid Synthetase OR Deficiencies Argininosuccinate Acid Synthetase OR Deficiency Argininosuccinic Acid Synthase OR Deficiencies Argininosuccinic Acid Synthetase OR Deficiencies Argininosuccinic Acid Synthase OR Deficiency Disease Argininosuccinate Synthetase OR Deficiency Disease Argininosuccinate	63

L. p.	Zapytanie	Wynik
#31	(Carbamoyl Phosphate Synthase I Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthase I Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthase Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthase Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthase I Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthase I Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthase Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthase Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthetase I Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthetase I Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthetase Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthetase Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthase I Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthase Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthase I Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthase I Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthase Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthase Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthase Ammonia Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthase Ammonia Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase Ammonia Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthase Ammonia Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthetase Ammonia Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthetase Ammonia Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthase Ammonia Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthase Ammonia Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase Ammonia Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthetase Ammonia Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthetase Ammonia Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthetase Ammonia Deficiencies OR Ornithine Carbamoyl Phosphate Deficiency OR Ornithine Carbamoyl Phosphate Deficiencies OR Ornithine Carbamoylphosphate Deficiency OR Ornithine Carbamoylphosphate Deficiencies OR Ornithine Carbamoyl Phosphate Deficiency OR Ornithine Carbamoyl Phosphate Deficiencies OR Ornithine Carbamoylphosphate Deficiency OR Ornithine Carbamoylphosphate Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamoylphosphate Synthetase Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamoylphosphate Synthetase Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase CPS Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthetase CPS Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase CPS Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthetase CPS Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase CPS Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthetase CPS Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase CPS Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthetase CPS Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase CPS Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthetase CPS Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase CPS Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthetase CPS Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency, Hyperammonemia Due To OR Carbamoyl Phosphate Synthetase CPS Deficiency OR CPS I Deficiency OR CPS I Deficiencies OR CPS 1 Deficiency OR CPS 1 Deficiencies OR Deficiency CPS I OR Deficiencies CPS I OR Deficiency CPS 1 OR Deficiencies CPS 1) (Word variations have been searched)	26
#32	#30 OR #31	25
#33	#32 AND #3	7
#34	(Hyperinsulinism hyperammonemia syndrome OR Hyperinsulinism hyperammonemia syndromes OR syndrome Hyperinsulinism hyperammonemia OR syndromes Hyperinsulinism hyperammonemia) (Word variations have been searched)	0
#35	#34 AND #3	0