



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior**  
u pacjentów pediatrycznych oraz **UCD Amino 5**  
u pacjentów pediatrycznych i dorosłych

**we wskazaniach:**

deficyt transkarbamyazy ornitynowej,  
deficyt syntazy karbamylofosforanu,  
cytrulinemia,  
argininobursztynuria.

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: WS.4211.2.2024

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.20.2020)

Data ukończenia: 13 marca 2024 r.

## Wykaz skrótów

<b>AAM</b>	mieszanka aminokwasów (ang. <i>amino acid mixture</i> )
<b>ALD</b>	choroby przewlekłe (fr. <i>Affection de Longue Durée</i> )
<b>AMM</b>	mieszanka aminokwasów (ang. <i>amino acid mixture</i> )
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ARG1D</b>	Deficyt arginazy (ang. <i>arginase 1 deficiency</i> )
<b>AS</b>	kwacica argininobursztynianowa, argininobursztynuria (ang. <i>Argininosuccinic Aciduria</i> )
<b>ASL</b>	liaza argininobursztynianowa (ang. <i>argininosuccinate lyase</i> )
<b>ASLD/ASL-D</b>	deficyt liazy argininobursztynianowej. (ang. <i>argininosuccinate lyase deficiency</i> )
<b>ASS</b>	syntaza argininobursztynianu (ang. <i>argininosuccinate synthetase</i> )
<b>ASSD/ASS-D</b>	deficyt syntetazy argininobursztynianu
<b>BCAA</b>	aminokwasy rozgałęzione (ang. <i>branched-chain amino acid</i> )
<b>BIMDG</b>	British Inherited Metabolic Disease Group
<b>CPS1</b>	syntaza karbamylofosforanu 1 (ang. <i>carbaryl phosphate synthetase 1</i> )
<b>CPS1D/CPS1-D</b>	deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (ang. <i>carbaryl phosphate synthetase 1 deficiency</i> )
<b>CTLN2</b>	cytrulinemia dorosłych/cytrulinemia typu 2 (ang. <i>adult-onset citrullinemia type 2</i> )
<b>EAA</b>	egzogenne aminokwasy (ang. <i>essential amino acids</i> )
<b>E-IMD</b>	The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>fOTC-D</b>	kobiety z deficytem transkarbamyłazy ornitynowej,
<b>FTTD</b>	cytrulinemia u starszych dzieci objawiająca się jako niedobór masy ciała i wzrostu oraz dyslipidemia (ang. <i>failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency</i> )
<b>HHH</b>	hiperornitynemii-hiperamoniemia-homocytrullinuria (ang. <i>hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria</i> )
<b>KRT</b>	terapia nerkozastępcza (ang. <i>kidney replacement therapy</i> )
<b>LTx</b>	przeszczepienie wątroby (ang. <i>liver transplantation</i> )
<b>MCT</b>	średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. <i>medium chain triglycerides</i> )
<b>mOTC-D</b>	mężczyźni z deficytem transkarbamyłazy ornitynowej
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICCD</b>	cytrulinemia noworodkowa, noworodkowa/niemowlęca cholestaza wewnątrzwątrobową (ang. <i>neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NKRT</b>	terapia inna niż nerkozastępcza (ang. <i>non-kidney replacement therapy</i> )
<b>OTC</b>	transkarbamyłaza ornitynowa (ang. <i>ornithine transcarbamylase</i> )
<b>OTCD/OTC-D</b>	deficyt transkarbamyłazy ornitynowej (ang. <i>ornithine transcarbamylase deficiency</i> )
<b>PCRRT</b>	Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy
<b>PNDS</b>	Protocole National de Diagnostic et de Soins
<b>RDA</b>	zalecane dzienne spożycie (ang. <i>recommended dietary allowances</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe
<b>śsspż</b>	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego

<b>Technologia</b>	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
<b>UCD</b>	zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. <i>urea cycle disorders</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (osoba fizyczna).

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
2.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia .....	9
<b>3. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>12</b>
<b>4. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>19</b>
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	19
4.2. Opis badań włączonych do analizy .....	20
4.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu .....	20
4.4. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	21
4.5. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	30
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>31</b>
<b>6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>36</b>
<b>7. Podsumowanie .....</b>	<b>38</b>
<b>8. Źródła .....</b>	<b>42</b>
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>44</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	44
9.2. Diagram metodologii włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktów UCD w analizowanych wskazaniach .....	58

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	25.01.2024
i znak pisma zlecającego	PLD.45341.1350.2023.2.KSz

---

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- UCD Trio, puszka 400 g,
- UCD Anamix Infant, puszka 400 g,
- UCD Anamix Junior, puszka 400 g,
- UCD Amino 5, opakowanie zbiorcze, 30 saszetek,

sprowadzane z zagranicy zgodnie z art. 29 ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2020 r. poz. 2021).

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 2023 r. poz. 826, 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:

- UCD Trio, puszka 400 g, u pacjentów pediatrycznych
- UCD Anamix Infant, puszka 400 g, u pacjentów pediatrycznych
- UCD Anamix Junior, puszka 400 g, u pacjentów pediatrycznych
- UCD Amino 5, opakowanie zbiorcze, 30 saszetek, u pacjentów pediatrycznych i dorosłych

Do finansowania we wskazaniu:

- deficyt transkarbamyazy ornitynowej,
- deficyt syntazy karbamylofosforanu,
- cytrulinemia,
- argininobursztynuria.

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

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 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.20.2020<sup>1</sup> (nr zlecenia w BIP 263/2020). Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2021 z dnia 4 stycznia 2021 r.<sup>2</sup> oraz pozytywną Rekomendację Prezesa AOTMiT nr 2/2021 z dnia 15 stycznia 2021 r.<sup>3</sup> w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka, cytrulinemia typu I.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu dla ocenianych technologii we wskazaniach deficyt transkarbamylazy ornitynowej oraz deficyt syntazy karbamylfosforanu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- zwrócono się także z prośbą o przekazanie opinii w powyższej sprawie do ekspertów klinicznych.

Dodatkowo, oprócz wymienionych powyżej wskazań, MZ zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację ocenianej technologii we wskazaniach niewymienionym w poprzednim zleceniu MZ, tj. argininobursztynuria oraz cytrulinemia (poprzednie zlecenie obejmowało tylko cytrulinemię typu I).

Wszystkie z ww. zaburzeń należą do zaburzeń cyklu mocznikowego (UCD, ang. *urea cycle disorders*), których przyczyną są wrodzone deficyty enzymów uczestniczących w cyklu mocznikowym. Poniżej zamieszczono krótki opis problemów zdrowotnych będących przedmiotem zlecenia.

### Deficyt transkarbamylazy (transkarbamoilazy) ornitynowej

Klasyfikacja ICD-10: E72.4 - deficyt transkarbamylazy (transkarbamoilazy) ornitynowej

Deficyt transkarbamylazy ornitynowej (OTCD, ang. *ornithine transcarbamylase deficiency, OTC deficiency*) jest wrodzoną wadą metaboliczną, której dziedziczenie jest sprzężone z chromosomem X. Jest to jedyne zaburzenie cyklu mocznikowego sprzężone z płcią. OTCD wynika z mutacji w genie *OTC* (Xp21.1). Transkarbamylaza ornitynowa jest enzymem odpowiedzialnym za katalizowanie reakcji przemiany fosforanu karbamoilu i ornityny w cytrulinę i fosforan. Mutacje, które całkowicie znoszą aktywność OTC, prowadzą do ciężkiej postaci noworodkowej, natomiast mutacje prowadzące do zmniejszenia aktywności enzymu skutkują fenotypami o późnym początku. Biochemiczne objawy OTCD obejmują podwyższone stężenie amoniaku w osoczu, podwyższony poziom glutaminy w osoczu, niski poziom lub brak cytruliny w osoczu oraz podwyższony poziom kwasu orotowego w moczu, co odróżnia OTCD od innych proksymalnych zaburzeń cyklu mocznikowego. OTCD jest najczęstszym zaburzeniem cyklu mocznikowego, a szacunkowa częstość występowania wynosi od 1:56 500 do 1:113 000 żywych urodzeń [1, 2].

### Deficyt syntazy karbamylfosforanu 1

Klasyfikacja ICD-10: E72.2 – Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego

Deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (ang. *carbamyl phosphate synthetase 1 deficiency, CPS1D*) to wrodzona wada metaboliczna polegająca na deficycie enzymu syntazy karbamylfosforanu 1 (ang. *carbamyl phosphate synthetase 1, CPS 1*), odpowiadającego za przekształcenie amoniaku do fosforanu karbamoilu w pierwszym etapie cyklu mocznikowego. CPS1D wynika z mutacji w genie *CPS1* (2p34) i jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Konsekwencją choroby jest hiperamonemia, powodująca m.in. uszkodzenie mózgu. Szacunkowa częstość występowania waha się od 1:526 000 do 1:1 300 000 żywych urodzeń [1, 3].

Objawy kliniczne i ich nasilenie są zróżnicowane, obejmują między innymi: słabe odżywienie, wymioty, postępujący brak energii, drażliwość, apatię, powikłania oddechowe i drgawki. Biochemiczne objawy CPS1D obejmują podwyższone stężenie amoniaku i glutaminy oraz obniżone stężenie cytruliny i argininy w osoczu krwi.

<sup>1</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/263/RPT/OT.4311.20.2020\\_UCD.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/263/RPT/OT.4311.20.2020_UCD.pdf) (dostęp: 19.02.2024 r.)

<sup>2</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/263/SRP/U\\_1\\_6\\_04012021\\_s\\_2\\_UCD%20Trio\\_import\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/263/SRP/U_1_6_04012021_s_2_UCD%20Trio_import_REOPTR.pdf) (dostęp: 19.02.2024 r.)

<sup>3</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/263/REK/2\\_2021\\_UCD%20.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/263/REK/2_2021_UCD%20.pdf) (dostęp: 19.02.2024 r.)

Nie obserwuje się kwasu orotowego w moczu, co odróżnia CPS1D od większości zaburzeń cyklu mocznikowego [1].

### **Argininobursztynuria (kwasica argininobursztynianowa, acyduria argininobursztynianowa)**

Klasyfikacja ICD-10: E72.2 – Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego

Argininobursztynuria (AS, ang. *argininosuccinic aciduria*) jest wrodzoną chorobą metaboliczną, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Przyczynę argininobursztynurii stanowi niedobór enzymu liazy argininobursztynianowej (ASL, ang. *argininosuccinate lyase*), który katalizuje przemianę argininobursztynianu (inaczej: kwasu argininobursztynowego) do argininy i fumaranu [4]. Niedobór ASL wynika z mutacji w genie kodującym ten enzym, znajdującym się na chromosomie 7 (7q11.21). Deficyt ASL powoduje w organizmie nagromadzenie amoniaku i kwasu argininobursztynowego. Szacuje się, że częstość występowania argininobursztynurii w populacji wynosi 1:70 000 – 218 000 żywych urodzeń na świecie [5].

Objawy kliniczne AS mogą pojawiać się w okresie noworodkowym lub późniejszym. W postaci noworodkowej pierwsze objawy kliniczne pojawiają się po kilku dniach spożywania białka. W najcięższej noworodkowej postaci AS dochodzi do ostrego zatrucia amoniakiem, które objawia się głównie dysfunkcją ośrodkowego układu nerwowego (wymioty, drgawki, senność, śpiączka), odmową karmienia, przyspieszonym oddechem i zasadowicą oddechową, a w konsekwencji śmiercią. AS o późnym początku jest zwykle wywołwana przez ostrą infekcję, stres lub spożycie dużej ilości białka. W postaciach niemowlęcej i przewlekłej dominuje opóźniony rozwój psychoruchowy, upośledzenie umysłowe, brak łaknienia, napady wymiotów, ataksją, drgawki, hipokaliemia, nadciśnienie tętnicze oraz hepatomegalia. Charakterystyczną cechą AS są jasne, cienkie, kruche, delikatne włosy [5].

W badaniach laboratoryjnych obserwuje się wysoki poziom amoniaku, glutaminy i cytruliny w surowicy oraz znaczny wzrost stężenia kwasu argininobursztynowego w surowicy, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym [6].

Leczenie stwierdzonej ostrej hiperamonemii polega na ograniczeniu podaży białka i podawaniu dożylnie lipidów, glukozy i insuliny (jeśli to konieczne) oraz przyspieszeniu wydalania amoniaku poprzez podawanie benzoesu sodu i fenyloalanu sodu. Brak poprawy wymaga rozpoczęcia dializy otrzewnowej lub hemodializy. W postaciach przewlekłych stosowana jest suplementacja argininy i ograniczenie podaży białka. Chorym na AS zaleca się unikanie znieczulenia ogólnego, ze względu na możliwy wzrost poziomu amoniaku po zastosowaniu anestetyków wziewnych [6].

Wczesne rozpoznanie i leczenie pozwalają na uniknięcie epizodów hiperamonemii. Długotrwałe powikłania (upośledzenia funkcji neuropoznawczych, choroby wątroby i nadciśnienie tętnicze) są częste i mają negatywny wpływ na długość i jakość życia [5].

### **Cytrulinemia**

Klasyfikacja ICD-10: E72.2 – Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego

Cytrulinemię dzieli się na dwa główne typy:

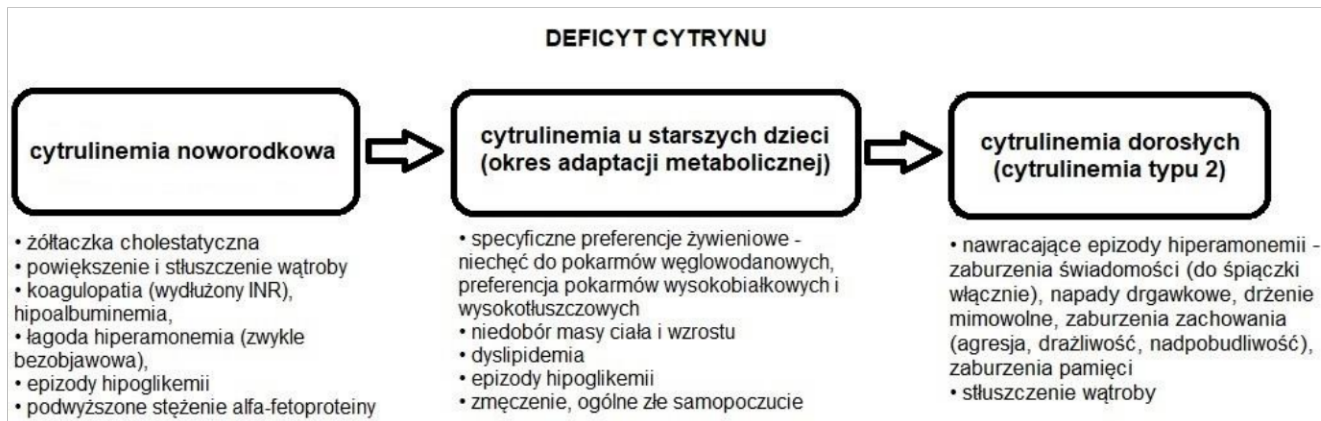
- cytrulinemię typu I (ostra cytrulinemia noworodkowa typu I oraz cytrulinemia typu I u dorosłych),
- niedobór cytrynu (cytrulinemia noworodkowa zwana noworodkową/niemowlęcą cholestazą wewnątrzwątrobową oraz cytrulinemia typu II u dorosłych) [7].

Cytrulinemia typu I, znana również jako niedobór syntetazy arginobursztynianu (ASSD, ang. *arginosuccinate synthetase deficiency*) jest rzadką chorobą genetyczną spowodowaną niedoborem syntetazy argininobursztynianu. Obraz kliniczny cytrulinemii typu I jest niejednorodny, od ciężkiej postaci noworodkowej (źle rokującej), do bezobjawowego. Objawy kliniczne choroby obejmują m.in.: noworodkową encefalopatię hiperamonemiczną z letargiem, napady padaczkowe i śpiączkę; zaburzenia czynności wątroby we wszystkich grupach wiekowych; epizody hiperamonemii i objawy neuropsychiatryczne u dzieci lub dorosłych. Choroba występuje z częstością 1-9/100 000. 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 [1].

Deficyt cytrynu stanowi wrodzoną chorobę metaboliczną spowodowaną biallelicznymi wariantami molekularnymi w genie SLC25A13 kodującym białko transportowe - cytryn. Wyróżnia się trzy charakterystyczne fenotypy kliniczne i biochemiczne:



- cytrulinemię noworodkową, zwaną noworodkową/niemowlęcą cholestazą wewnątrzwątrobową (NICCD, ang. *neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency*),
- cytrulinemię u starszych dzieci objawiająca się jako niedobór masy ciała i wzrostu oraz dyslipidemię (FTTDCD, ang. *failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency*),
- cytrulinemię dorosłych (początek nawet w 2. dekadzie życia), zwaną cytrulinemią typu 2 (CTLN2, ang. *adult-onset citrullinemia type 2*). [8]



**Rysunek 1. Przebieg kliniczny deficytu cytrynu [8]**

Przebieg kliniczny deficytu cytrynu przedstawia Rysunek 1. Do czynników indukujących objawy cytrulinemii dorosłych zalicza się między innymi: błąd dietetyczny (pokarmy bogatowęglowodanowe), alkohol, leki (między innymi acetaminofen, rabeprazol).

Leczenie cytrulinemii noworodkowej obejmuje:

- kwas ursodeoksycholowy (UDCA) w dawce 5-15 mg/kg/dobę,
- suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K),
- dieta bez laktozy z dodatkiem kwasów tłuszczowych MCT (ang. medium chain triglycerides),
- jednakże możliwa jest progresja do marskości wątroby i konieczności przeszczepienia narządu [8].

Aktualne postępowanie lecznicze cytrulinemii dorosłych obejmuje:

- postępowanie dietetyczne – dieta ubowęglowodanowa, oparta na białkach i tłuszczu,
- leczenie farmakologiczne – suplementacja arginina, która ma na celu usprawnienie działania detoksykacyjnego cyklu moczniowego,
- przeszczepienie wątroby – jedyna metoda pozwalająca na wyleczenie (w przypadkach niepoddających się leczeniu zachowawczemu) [8].

## 2.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45341.1350.2023.2.KSz z dnia 24.01.2024 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktów UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 wraz z kwotą refundacji w podziale na wskazania w okresie styczeń – grudzień 2023 r.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowe ceny analizowanych śsspż, przedstawiają się następująco:

- UCD Trio – \$101,18 brutto (404,72 zł netto) za puszkę 400 g (źródło: <https://www.saveritemedical.com/products/ucd-trio-400g-powder-unflavored>),
- UCD Anamix Infant – 677,56 zł netto za puszkę 400 g (źródło: cena z raportów ZSMOPL z grudnia 2023 r.),
- UCD Anamix Junior – 621,90 zł netto za puszkę 400 g (źródło: cena z raportów ZSMOPL z grudnia 2023 r.),
- UCD Amino – 793,57 zł netto za 30 saszetek (źródło: cena z raportów ZSMOPL z grudnia 2023 r.).

W okresie styczeń – grudzień 2023 r. wydano łącznie **24 zgody na refundację** produktów UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 **dla 13 pacjentów** w analizowanych wskazaniach, a **łączna kwota** zgód na refundację wyniosła **ok. 406 tys. zł**.

Łączna kwota zgód na refundację w zależności od śsspż przedstawiała się następująco:

- UCD Anamix Infant – 104 344,24 zł (sprowadzono 154 puszek dla 3 pacjentów),
- UCD Anamix Junior – 260 576,10 zł (sprowadzono 419 puszek dla 7 pacjentów),
- UCD Amino 5 – (30 949,23 zł) (sprowadzono 39 opakowań dla 2 pacjentów),
- UCD Trio – (10 118 zł) (sprowadzono 25 puszek dla 1 pacjenta).

Łączna kwota zgód na refundację w zależności od wskazania przedstawiała się następująco:

- deficyt transkarbamyazy ornitynowej - 234 215,69 zł (sprowadzono UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5),
- deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 –20 326,80 zł (sprowadzono UCD Anamix Infant),
- cytrulinemia – 70 598,08 zł (sprowadzono UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5, UCD Trio),
- argininobursztynuria – 80 847 zł (sprowadzono UCD Anamix Junior),

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym śsspż UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 w okresie styczeń – grudzień 2023 r.**

Wskazanie	Śsspż sprowadzany w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota na jaką wydano zgodę na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze lub śsspż sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
deficyt transkarbamyazy ornitynowej	UCD Anamix Infant	1	5	80 puszek	54 204,80	Arginine, Citrulline, Milupa Basic-P, Fruiti Vits, Isoleucine, EAA Supplement
	UCD Anamix Junior	5	7	255 puszek	158 584,50	
	UCD Amino 5	1	2	27 opakowań	21 426,39	
deficyt syntazy karbamylofosforanu 1	UCD Anamix Infant	1	2	30 puszek	20 326,80	Citrulline, Milupa Basic-P
cytrulinemia	UCD Anamix Infant	1	2	44 puszek	29 812,64	Arginine, Milupa Basic-P, Fruiti Vits, MCT Oil
	UCD Anamix Junior	1	1	34 puszek	21 144,60	
	UCD Amino 5	1	2	12 opakowań	9 522,84	
	UCD Trio	1	1	25 puszek	10 118,00	
argininobursztynuria	UCD Anamix Junior	1	2	130 puszek	80 847,00	Dialamine, EAA Supplement
Łącznie*		13	24	637	405 987,57	Arginine, Citrulline, Milupa Basic-P, Fruiti Vits, Isoleucine, EAA Supplement, MCT Oil, Dialamine

\* Oszacowania własne analityków Agencji

Do pisma zlecającego MZ załączono informację, że w ramach importu docelowego w okresie styczeń – grudzień 2023 r. sprowadzono także inne produkty w analizowanych wskazaniach tj. Arginine, Citrulline, Milupa Basic-P,

Fruiti Vits, Isoleucine, EAA Supplement, MCT Oil, Dialamine. Nie podano jednak informacji o liczbie sprowadzonych opakowań czy też o liczbie pacjentów stosujących ww. śsspż.

### 3. Rekomendacje kliniczne

W dniu 21.02.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dot. wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT dot. śsspż UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 z 2020 roku (OT.4311.20.2020) dla wskazań: deficyt transkarbamylazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 oraz odnalezienie wytycznych dla nowych wskazań wymienionych w zleceniu MZ tj. argininobursztynurii oraz cytrulinemii (poprzednie zlecenie obejmowało tylko cytrulinemię typu I).

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką i gastroenterologią:
  - Polskie Towarzystwo Dietetyki (PTD), <https://ptd.org.pl/>
  - Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci (PTDK), <http://www.ptzkd.org/new/>
  - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), <http://www.espghan.org/>
  - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>
  - North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition (NASPGHAN), <https://naspghan.org/>
- strony towarzystw naukowych związanych z dziedzicznymi chorobami metabolicznymi:
  - British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG), <http://www.bimdg.org.uk/site/index.asp>
  - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI), <https://gmdi.org/Members/Clinical-Practice-Tools/Nutrition-Guidelines>
- inne:
  - European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders (MetabERN), <https://metab.ern-net.eu/>
  - Guidelines International Network, <http://www.g-i-n.net/>
  - Turning Research into Practice (TRIP), <https://www.tripdatabase.com/>
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
  - National Health and Medical Research Council, <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search> ,
  - National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
  - World Health Organization (WHO).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *ornithine transcarbamylase deficiency (OTC deficiency, OTCD)*, *carbamoyl phosphate synthase deficiency*, *citrullinemia (citrillinaemia, argininosuccinate synthase deficiency)*, *argininosuccinic aciduria*, *argininosuccinate lyase deficiency*, *hyperammonemia*, *urea cycle disorders (UCD)* w połączeniu z: *guideline/management/recommendation/consensus/position/statement*.

W ramach aktualizacji rekomendacji klinicznych włączono wytyczne z raportu z 2020 r. (OT.4311.20.2020): brytyjskie BIMDG 2017a i BIMDG 2018, europejskie Haberle 2019 oraz międzynarodowe PCRRT 2020, które uzupełniono o informacje w zakresie nowego wskazania – argininobursztynurii. Dodatkowo w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty: polskie zalecenia dietetyczne w pediatrii z 2019 r., które odnoszą się do leczenia w zaburzeniach cyklu mocznikowego, francuskie PND5 z 2021 r. odnoszące się do optymalnego postępowania i opieki nad pacjentem z zaburzeniem cyklu mocznikowego oraz zalecenia hiszpańsko-portugalskie Bélanger-Quintana z 2022 r. dotyczące postępowania przy hiperamonemii (również związanej z zaburzeniami cyklu mocznikowego). Ponadto, zidentyfikowano polską publikację książkową Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, pt. „Choroby rzadkie”, która w pewnym stopniu może być traktowana jak wytyczne leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego (Dobrzańska 2020).

Zgodnie z opisanymi rekomendacjami leczenie poszczególnych zaburzeń cyklu mocznikowego (OTCD, CPS1D, argininobursztynurii i cytrulinemii) jest podobne. Stosuje się tzw. „zmiatacze” amoniaku, czyli np.: benzoesan sodu i fenylomaślan sodu oraz półprodukty cyklu mocznikowego: L-argininę lub L-cytrulinę (BIMDG 2017a, BIMDG 2018, Haberle 2019, Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019, Dobrzańska 2020, PCRRT 2020, PNDS 2021).

W wytycznych Haberle 2019 w przypadku argininobursztynurii nie zaleca się suplementacji dużymi dawkami L-argininy ze względu na powikłania neurologiczne i wątrobowe. Zaleca się natomiast stosowanie L-argininy w długotrwałym leczeniu ASL-D w tych samych dawkach, co w przypadku innych zaburzeń cyklu mocznikowego w połączeniu ze zmiataczami azotu. Przy zaburzeniach cyklu mocznikowego ważna jest kontrolowana dieta niskobiałkowa (Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019, Haberle 2019, Dobrzańska 2020, PNDS 2021 Bélanger-Quintana 2022).

Rekomendowane jest również rozważenie suplementacji aminokwasami egzogennymi (Haberle 2019, Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019, PNDS 2021). Autorzy wytycznych Haberle 2019 w ramach leczenia zalecają rozważenie suplementacji aminokwasami egzogennymi, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi, jeśli tolerancja na naturalne białka jest bardzo niska i/lub gdy pacjent otrzymuje fenylomaślan sodu. W „Zaleceniach dietetycznych w pediatrii” (2019) wskazuje się, iż można zastąpić połowę białka naturalnego mieszaniną aminokwasów niezbędnych. Wytyczne francuskie PNDS 2021 wskazują na możliwość suplementacji EAA, jednocześnie zaznaczają, iż stosowanie tych mieszanin stanowi integralną część zaleceń lekarskich, a dawkowanie należy dostosowywać indywidualnie.

W ciężkim przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego zalecane jest rozważenie transplantacji wątroby (Haberle 2019, Dobrzańska 2020, PNDS 2021).

W żadnych z odnalezionych wytycznych nie wskazano rekomendacji dotyczących ocenianych technologii. W polskiej publikacji „Zlecenia dietetyczne w pediatrii” z 2019 r., wśród mieszanek aminokwasów niezbędnych wymieniane są Cyclinex-1 (Abbott), Cyclinex-2 (Abbott), EAA suplement (Vitaflo), Essential Aminoacid Mix (Nutricia), WND-1 (Mead Johnson), WND-2 (Mead Jonson).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>BIMDG 2017a</b> (brytyjskie) <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą postępowania w przypadku hiperamonemii u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego u dzieci z cytrulinemią lub kwasicą argininobursztynianową.</b></p> <p><u>Leczenie doustne:</u> Jeśli dziecko jest we względnie dobrej kondycji i nie wymiotuje, leczenie obejmuje podawanie glukozy doustnie i elektrolitów, jeśli istnieje taka potrzeba (potas, sód) oraz leków: benzoesan sodu (do 250 mg/kg/dzień), fenylomaślan sodu (do 500 mg/kg/dzień), arginina (do 400 mg/kg/dzień).</p> <p>Należy leczyć wszelkie infekcje i zaparcia (które zwiększają wchłanianie amoniaku z jelit). Zalecana jest również laktuloza, aczkolwiek jak dotąd w badaniach nie została udowodniona jej kliniczna skuteczność. W przypadku nudności i wymiotów pomocny może być ondansetron.</p> <p><u>Leczenie dożylnie:</u> Jeśli dziecko jest w złym stanie (lub są jakiegokolwiek wątpliwości co do jego stanu) należy rozpocząć leczenie dożylnie. Obejmuje ono podawanie roztworów soli fizjologicznej i glukozy dożylnie, przy czym należy kontrolować poziom glukozy we krwi i w razie hiperglikemii podać insulinę. Leki dożylnie: benzoesan sodu (do 500 mg/kg/dzień), fenylomaślan sodu (do 500 mg/kg/dzień), arginina (do 400 mg/kg/dzień; w krótkim czasie arginina jest mniej ważna niż inne leki, i podanie dożylnie nie jest wymagane). Potas i sód podawany w zależności od potrzeb.</p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i></p>
<p><b>BIMDG 2018 [9]</b> (brytyjskie) <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą postępowania w nagłych przypadkach u dorosłych z zaburzeniami cyklu mocznikowego.</b></p> <p><u>Leczenie szpitalne:</u> skorygowanie odwodnienia początkowo z użyciem 0,9% NaCl, zaprzestanie podaży naturalnego białka, dożylnie podanie dekstrozy, leczenie infekcji i zaparcia, jeśli występują. W przypadku wystąpienia encefalopatii, należy pilnie zastosować hemodializę (lub hemofiltrację).</p> <p><u>Gdy stan pacjenta się poprawia, należy rozpocząć żywienie doustne lub dojelitowe.</u> Spożycie naturalnego białka powinno być stopniowo przywracane przez okres kilku dni, zanim wróci do pełnego zapotrzebowania. Mogą być potrzebne środki przeciwwymiotne.</p> <p><u>Leki stosowane w leczeniu hiperamonemii u dorosłych:</u> zmiatacze amoniaku (benzoesan sodu, fenylomaślan sodu), L-arginina, cytrulina, kwas kargluminowy. Stosowane leki mają na celu stworzenie alternatywnej drogi do wydalania azotu.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje								
	<p><u>Zalecenia dla pacjentów z deficytem OTC i deficytem CPS1:</u> benzoosan sodu (250 mg/kg/dzień), fenylomaślan sodu (250 mg/kg/dzień), L-arginina (do 100 mg/kg/dzień).</p> <p><u>Zalecenia dla pacjentów z cytrulinemią i argininobursztynurią:</u> benzoosan sodu (250 mg/kg/dzień), fenylomaślan sodu (250 mg/kg/dzień), L-arginina (do 500 mg/kg/dzień).</p> <p><i>Sila rekomendacji: brak informacji.</i></p>								
<p><b>Haberle 2019 [10]</b> (europejskie)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> m.in. German Metabolic Society, Nutricia Italia, Orphan Europe, Swedish Orphan International, CIBERER.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego.</b></p> <p><u>Postępowanie dietetyczne w przypadku ostrej hiperamonemii:</u></p> <p>W leczeniu ostrej hiperamonemii wysoce zalecane jest osiągnięcie i utrzymanie anabolizmu poprzez podawanie dużych dawek glukozy (<math>\pm</math> insuliny) z odpowiednimi elektrolitami (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>). Należy dodać tłuszcze jak najszybciej po wykluczeniu zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych. Przerwa w podawaniu białka/aminokwasów/EAA nie powinna przekraczać 24-48 h (Jakość dowodów umiarkowana [7 z 12 ekspertów uznało za umiarkowaną, 3 z 12 za wysoką, a 2 z 12 za niską]).</p> <p><u>Długoterminowe postępowanie z UCDS (urea cycle disorders)</u></p> <p>Celem powinno być utrzymanie stabilnej kontroli metabolicznej, aby wyeliminować przewlekłe powikłania, uzyskać normalny rozwój i wzrost. W tym celu pacjenci potrzebują kombinacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leków zwiększających usuwanie azotu,</li> <li>• diety niskobiałkowej,</li> <li>• suplementacji argininy i/lub cytruliny,</li> <li>• uzupełnienia niezbędnych składników odżywczych takich jak witaminy i minerały,</li> <li>• suplementacji EAA (niektórzy pacjenci),</li> <li>• awaryjnego schematu leczenia chorób współistniejących.</li> </ul> <p><u>Suplementacja EAA</u></p> <p>Suplementacja EAA jest niezbędna, gdy tolerancja białka jest zbyt mała, aby zapewnić adekwatną ilość spożywanego EAA z naturalnej żywności. W przypadku, gdy EAA są niezbędne, rozsądnym podejściem jest zapewnienie od 20% do 30% całkowitego spożycia białka. Ze względu na konieczność restrykcyjnego ograniczenia naturalnego białka w ARG1D, do 50% podaży białka może być dostarczane w postaci EAA. Stwierdzono, że stężenia BCAA, ulegają zmniejszeniu w osoczu pacjentów leczonych wysokimi dawkami fenylomaślanu sodu. Dlatego suplementacja BCAA może być korzystna u tych pacjentów. Suplementy EAA powinny być bogate w BCAA, ale nie w tryptofan, fenylalaninę i tyrozynę, które są prekursorami neuroprzekazników serotoniny i dopaminy i mogą powodować wysoką hiperamonemię. EAA powinny być podawane wraz z posiłkami w celu maksymalnego przyswojenia tych aminokwasów. BCAA może być podawane jako pojedyncze aminokwasy lub jako kompletna mieszanka.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedobory energii i / lub niezbędnych aminokwasów i innych składników odżywczych mogą powodować niestabilność metaboliczną i być przyczyną choroby. Zalecane jest zaangażowanie specjalisty dietytyka metabolicznego w celu zrównoważenia wymagań żywieniowych zgodnie z wytycznymi FAO / WHO / UNU z 2007 r. dotyczącymi zapotrzebowania na białko i energię. (Jakość dowodów umiarkowana [7 z 12 ekspertów uznało za umiarkowaną, 4 z 12 za wysoką, a jeden za niską]).</li> <li>• Zalecane jest rozważenie <u>suplementacji aminokwasami egzogennymi, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi</u>, jeśli tolerancja na naturalne białka jest bardzo niska i/lub pacjent otrzymuje fenylomaślan sodu. (Jakość dowodów umiarkowana [7 z 12 ekspertów uznało za umiarkowaną, 4 z 12 za niską, a jeden za wysoką]).</li> <li>• Nie zaleca się suplementacji dużymi dawkami L-argininy u osób z <b>deficytem łańcucha argininobursztynianowej (ASL-D)</b> ze względu na powikłania neurologiczne i wątrobowe. (Jakość dowodów umiarkowana [8 z 11 ekspertów uznało za umiarkowaną, 3 z 11 uznało za wysoką])</li> <li>• Zaleca się stosowanie L-argininy w długotrwałym leczeniu <b>ASL-D</b> w tych samych dawkach, co w przypadku innych zaburzeń cyklu mocznikowego, w połączeniu z zmiataczami azotu i dietą niskobiałkową. (Jakość dowodów umiarkowana [8 z 11 ekspertów uznało za umiarkowaną, 3 z 11 uznało za wysoką])</li> <li>• Zalecane jest rozważenie transplantacji wątroby u pacjentów z ciężkim przebiegiem zaburzeń cyklu mocznikowego bez wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie i ze złą jakością życia, bez poważnych uszkodzeń neurologicznych i najlepiej w stabilnym stanie metabolicznym. (Jakość dowodów umiarkowana [8 z 12 ekspertów uznało za umiarkowaną, 4 z 12 za wysoką]).</li> </ul> <p>W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie poszczególnych substancji w ramach leczenia ostrej hiperamonemii oraz ostrej dekomensacji w przebiegu <b>deficytu transkarbamylazy ornitynowej (OTCD), cytrulinemii (ASSD), deficytu syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS1D) oraz ASL-D</b>. U niektórych pacjentów z ASL-D w przypadku ostrej dekomensacji wystarczająca może okazać się terapia z zastosowaniem L-argininy. Podawanie argininy i/lub cytruliny ma na celu maksymalizację wydalania amoniaku w cyklu mocznikowym.</p> <table border="1" data-bbox="395 1921 1444 2011"> <thead> <tr> <th data-bbox="395 1921 523 2011">Zaburzenie</th> <th data-bbox="523 1921 842 2011">Benzoosan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)</th> <th data-bbox="842 1921 1161 2011">Fenylomaślan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)</th> <th data-bbox="1161 1921 1444 2011">L-arginina (do podania dożylnego w glukozie 10%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Zaburzenie	Benzoosan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	Fenylomaślan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	L-arginina (do podania dożylnego w glukozie 10%)				
Zaburzenie	Benzoosan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	Fenylomaślan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	L-arginina (do podania dożylnego w glukozie 10%)						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
	<b>ASDD, CPS1D, OTCD</b>	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min, następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień; powyżej 20 kg masy ciała: 5,5 g/m <sup>2</sup> /dzień	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min, następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień;	250 mg/kg (1,2 mmol/kg) jako bolus przez 90-120 min, następnie podtrzymująco 250 mg/kg/dzień
	<b>ASLD</b>	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min, następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień; powyżej 20 kg masy ciała: 5,5 g/m <sup>2</sup> /dzień*	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min, następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień*	200-400 mg/kg (1,2 mmol/kg) jako bolus przez 90-120 min, następnie podtrzymująco 200-400 mg/kg/dzień (1-2 mmol/kg/dzień)
*W przypadku hemodializy/hemodiafiltracji dawkę należy zwiększyć do 350 mg/kg/dzień (dawka podtrzymująca). Poniżej przedstawiono dawkowanie poszczególnych substancji w ramach długoterminowego leczenia <b>CPS1D, OTCD, ASDD i ASLD</b> . Wszystkie leki należy podzielić na trzy do czterech dawek dziennie, przyjmowanych podczas posiłków.				
	<b>Zaburzenie</b>	<b>Benzoesan sodu**</b>	<b>Fenylomaślan sodu**</b>	<b>L-arginina**</b>
<b>CPS1D, OTCD</b>		do 250mg/kg/dzień max.: 12g/dzień	<20 kg: do 250mg/kg/dzień >20 kg: 5g/m <sup>2</sup> /dzień max.: 12g/dzień	<20 kg: 100-200mg/kg/dzień (0.5-1mmol/kg/d) >20 kg: 2.5-6g/m <sup>2</sup> /d max.: 6g/d
<b>ASDD, ASLD</b>		do 250 mg/kg/dzień max. 12 g/dzień	<20 kg: do 250 mg/kg/dzień >20 kg: 5 g/m <sup>2</sup> /dzień max. 12 g/dzień	<20 kg: 100-300 mg/kg/dzień (0.5-1.5 mmol/kg/d) >20 kg: 2.5-6 g/m <sup>2</sup> /d max. 8g/d
** 100 mg jest równe, odpowiednio, 0,694 mmol benzoesanu sodu, 0,537 mmol fenylomaślanu sodu, 0,566 mmol zestyfikowanego fenylomaślanu w fenylomaślanie glicerolu, 0,475 mmol chlorowodoru argininy, 0,574 mmol zasady argininy, 0,571 mmol cytruliny.				
*** Jeśli podaje się cytrulinę, zwykle nie ma potrzeby jednoczesnego stosowania L-argininy				
<p><b>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019 [11]</b> (Polska)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Zaburzenia cyklu mocznikowego</b></p> <p><u>Leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stałe utrzymywanie anabolizmu białkowego przy dość restrykcyjnej diecie niskobiałkowej.</li> <li>• Ograniczenie podaży białka do dolnych granic zalecanych np. przez WHO, przy czym powinno to być białko naturalne zawierające ok. 50% aminokwasów niezbędnych. W razie niepowodzenia można zastąpić połowę białka naturalnego <u>mieszaniną aminokwasów niezbędnych, np. Cyclinex-1 (Abbott), Cyclinex-2 (Abbott), EAA suplement (Vitaflo), Essential Aminoacid Mix (Nutricia), WND-1 (Mead Johnson), WND-2 (Mead Jonson)</u>.</li> <li>• Podawanie argininy w dawkach zależnych od defektu: 100–200 mg/kg/dobę w syntetaza karbamylofosforanowa/transkarbamylozarnitynowa lub 600 mg/kg/dobę w <b>liaza arginino-bursztynianowa</b>/syntetaza arginino-bursztynianowa.</li> <li>• Usuwanie nadmiaru amoniaku benzoesanem sodu: 250–400 mg/kg/dobę lub fenylomaślanem sodu: 250–500 mg/kg/dobę.</li> <li>• Można rozważyć laktulozę jako wiążącą i usuwającą amoniak powstający w jelitach.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>			
<p><b>Dobrzańska 2020</b> (Polska)</p>	<p><b>Książka dotycząca chorób rzadkich. Choroby cyklu mocznikowego.</b></p> <p><u>Leczenie dekomensacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wstrzymanie podaży białka na 24-48 godz. – czas należy liczyć od ostatniego posiłku białkowego, a nie od czasu ujawnienia się objawów czy przyjęcia do szpitala;</li> <li>• Po tym okresie należy wprowadzić połowę minimalnego zapotrzebowania dobowego na białko, w zależności od wieku;</li> <li>• Niezwłoczne włączenie dożylną 10% glukozy wraz z adekwatną podażą elektrolitów (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)</li> <li>• Benzoesan sodu +/- fenylomaślan +/- kwas kargluminowy;</li> <li>• Zabezpieczenie surowicy, suchej kropli krwi i moczu w celu oznaczenia aminoacydogramu w osoczu, profilu acylokarnityn metodą tandem MS w surowicy/suchej kropli krwi, profilu kwasów organicznych metodą GC/MC w moczu;</li> </ul>			

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pozaustrojowa eliminacja amoniaku-hemodiafiltracja żylna-żylna;</li> <li>Przekazania do ośrodka specjalistycznego.</li> </ul> <p><u>Leczenie przewlekłe opiera się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W pierwszej kolejności na przestrzeganiu diety z ograniczeniem białka; zawartość białka w diecie musi być dostosowana indywidualnie do każdego pacjenta, ponieważ zarówno niedobór, jak i nadmiar tego składnika pokarmowego mogą prowadzić do dekompensacji;</li> <li>Jeśli pomimo diety u pacjenta stwierdza się podwyższone stężenie amoniaku, do leczenia należy włączyć tzw. zmiatacze amoniaku: benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu, a także suplementację aminokwasami (cytruliną i argininą), które usprawniają funkcjonowanie cyklu mocznikowego;</li> <li>Wyjątkiem jest leczenie bardzo rzadkiego deficytu NAGS (niedobór syntazy N-acetyloglutaminianu) kwasem kargluminowym, który skutecznie hamuje postęp choroby i pozwala na powrót do zwykłej diety;</li> <li>W przypadku pacjentów z niezadawalającą kontrolą choroby rozważa się przeszczepienie wątroby; ponadto duże nadzieje wiąże się z trwającymi pracami nad terapią genową.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
<p><b>PCRRT 2020 [12]</b> (międzynarodowe) Źródło finansowania: brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji:</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą postępowania w przypadku hiperamonemii u dzieci i młodzieży z zaburzeniami cyklu mocznikowego: otrzymujących terapię nerkozastępczą (KRT) i terapię inną niż nerkozastępcza (NKRT).</b></p> <p>Terapia inna niż nerkozastępcza (NKRT) jest wskazana, gdy poziom amoniaku w surowicy wynosi &gt; 150 µmol/l. Celem NKRT jest zapewnienie alternatywnego sposobu do pozbycia się amoniaku (czyli dzięki zmiataczom amoniaku np.: benzoesan sodu, fenylomaślan sodu). Dodatkowo półprodukty cyklu mocznikowego (L-arginina lub L-cytrulina) mogą być suplementowane, aby pomóc w usuwaniu amoniaku. Wybór substancji zależy od występującego zaburzenia cyklu mocznikowego.</p> <p>Leczenie hiperamonemii w przypadku NKRT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zaprzestanie przyjmowania doustnych posiłków i zapewnienie odpowiedniej dawki kalorii (≥ 100 kcal/kg dziennie) za pomocą dożylnego podania glukozy i lipidów (poziom dowodów 4B);</li> <li>stopniowe ponowne wprowadzanie białka (o 0,25 g/kg dziennie, do 1,5 g/kg dziennie) w ciągu 48 godzin (poziom dowodów 4C);</li> <li>stosowanie zmiataczy azotu (takich jak: benzoesan sodu i fenylomaślan sodu) i półproduktów cyklu mocznikowego (L-argininy i L-cytruliny) w zalecanych dawkach (poziom dowodów 4C)</li> <li>podawanie dożylnie L-argininy (hydrochloride) przez 90 min jako bolus, a następnie podtrzymująco przez 24 godziny <ul style="list-style-type: none"> <li>u pacjentów &lt; 20 kg m.c. – w przypadku deficytu OTC i CPS w dawce 200 mg/kg, natomiast w przypadku niedoboru ASS i <b>ASL</b> w dawce 600 mg/kg;</li> <li>u pacjentów &gt;20 kg m.c. – w przypadku deficytu OTC i CPS w dawce 4 g/m<sup>2</sup> oraz natomiast w przypadku niedoboru ASS i <b>ASL</b> w dawce 12 g/m<sup>2</sup>.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Jakość dowodów: wykorzystano system GRADE</i></p>
<p><b>Konsensus ekspertów Bélanger-Quintana 2022 [13]</b> (Hiszpania/Portugalia) <u>Źródło finansowania:</u> Usługi pisania tekstów medycznych i opłaty za przetwarzanie artykułów zostały sfinansowane przez Recordati Rare Diseases. <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Zalecenia hiszpańsko-portugalskie dotyczące postępowania przy hiperamonemii (również związanej z zaburzeniami cyklu mocznikowego)</b></p> <p><u>Postępowanie dietetyczne</u></p> <p>Postępowanie dietetyczne przy hiperamonemii powinno być zastosowane jak najszybciej. Należy zredukować spożycie białka (przy ciężkiej hiperamonemii zaleca się całkowitą eliminację białka na nie dłużej niż 48h), równie istotne jest zapewnienie odpowiedniej podaży kalorii (zalecane są bezbiałkowe suplementy diety, które muszą być dostosowane do wieku i stanu klinicznego).</p> <p>Wytyczne wskazują, że u pacjentów ze stężeniem amoniaku wynoszącym od 50 do 100 µmol/L (do 150 µmol/L u noworodków), można rozważyć leczenie wyłącznie środkami żywieniowymi.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i></p>
<p><b>PNDS 2021 [14]</b> (Francja) <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Zalecenia dotyczące ścieżki postępowania i opieki nad pacjentami z zaburzeniami cyklu mocznikowego.</b></p> <p><b>POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU OSTREJ HIPERAMONEMII U PACJENTÓW Z ROZPOZNYM UCD</b></p> <p>Leczenie ma charakter zarówno dietetyczny (dieta niskobiałkowa zapewniająca odpowiednią podaż energii), jak i farmakologiczny (zmiatacze amoniaku oraz arginina i/lub cytrulina). Odpowiednio kontrolowaną dietę białkową wprowadza się niezwłocznie po zaistnieniu sytuacji wysokiego ryzyka. Jeżeli pacjent przyjmuje na stałe zmiatacze amoniaku oraz argininę i/lub cytrulinę, leczenie powinno być kontynuowane (dawki zmiataczy amoniaku można podwoić). W przypadku gdy pacjent przyjmuje mieszanki aminokwasów, należy przerwać podawanie na pierwsze 24-48 godzin.</p> <p>W ostrej fazie należy niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe (w szczególności: leczenie infekcji oraz nawodnienie), a w przypadku bardzo wysokiego stężenia amoniaku, należy rozważyć pozaustrojową eliminację amoniaku (hemodiafiltracja).</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	<p><b>Ostra dekompensacja</b></p> <p>Leczenie opiera się na połączeniu zmiataczy amoniaku (benzoosan sodu, fenylomaślan sodu, fenylomaślan glicerolu) i aminokwasów (cytrulina i/lub arginina w zależności od niedoboru).</p> <p><u>Konsensus zaleceń dotyczący schematów dawkowania w ostrej hiperamonemii i ostrej dekompensacji w CPS1D, OTCD, ASSD i ASLD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzoosan sodu (dożylnie w roztworze glukozy 10%): 250 mg/kg w bolusie/90-120 min (maks. 6 g/2 h), następnie podtrzymująco: 250-500 mg/kg/d (jeśli masa ciała &gt; 20 kg: 5,5 g/m<sup>2</sup>/d) (maks. 12 g/24 h);</li> <li>• Fenylomaślan sodu/fenylooctan sodu (dożylnie w roztworze glukozy 10%): 250 mg/kg bolus/90-120 min, następnie podtrzymująco: 250-500 mg/kg/d (maks. 12 g/24 h);</li> <li>• Chlorkowodrek L-argininy (dożylnie w roztworze glukozy 10%), L-Cytrulina*: L-arginina: 250 (-400) mg/kg bolus/90-120 min, następnie podtrzymująco: 250 mg/kg/d (maks. 12 g/24 h)</li> </ul> <p><i>*Zamiast L-argininy można stosować L-cytrulinę, (wyjątek stanowią osoby z cytrulinemią typu 1 lub ASLD). L-cytrulina nie jest wskazana u pacjentów, u których niedobór nie został zidentyfikowany.</i></p> <p>W ciężkich postaciach ostrej dekompensacji, w ostateczności można podawać zarówno benzoosan sodu, jak i fenylomaślan/fenylooctan. W innych sytuacjach preferuje się podejście progresywne, podając początkowo benzoosan sodu, a następnie w przypadku utrzymywania się lub nasilenia hiperamonemii – ewentualnego dodania do leczenia fenylomaślanu sodu/fenylooctanu sodu. Przedstawione powyżej dawkowanie poszczególnych leków może być stosowane na początku leczenia, a następnie powinno być dostosowane w zależności od stężenia amoniaku i aminokwasów w osoczu krwi. Maksymalna dzienna dawka benzoosanu sodu, fenylomaślanu sodu i L-argininy nie powinna przekraczać 12 g dla każdego leku.</p> <p><b>TERAPIA DŁGOTERMINOWA UCD</b></p> <p><b>Postępowanie dietetyczne</b></p> <p>Celem jest zapewnienie wystarczającego spożycia składników odżywczych, aby zagwarantować prawidłowy wzrost i masę ciała u dzieci, oraz pokryć zapotrzebowania na nie u dorosłych, przy jednoczesnym zapobieganiu dekompensacji hiperamonemicznej.</p> <p>Cele postępowania dietetycznego są podobne dla wszystkich pacjentów z UCD. Obejmują one:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ograniczenie spożycia białka w celu utrzymania stężenia amoniaku w określonych granicach. W razie potrzeby zapotrzebowanie na białko zostanie uzupełnione mieszanką aminokwasów niezbędnych.</li> <li>• Odpowiednie spożycie składników odżywczych, dostosowane do wieku, masy ciała, aktywności fizycznej i stanu klinicznego pacjenta, w celu uniknięcia katabolizmu i utrzymania stanu anabolicznego.</li> <li>• Suplementacja: witamin, minerałów i mikroelementów (dieta niskobiałkowa może powodować niedobory, które należy zidentyfikować i uzupełnić poprzez suplementację).</li> </ul> <p><u>Mieszanki aminokwasów.</u> Oprócz naturalnego spożycia białka (jeśli są spełnione minimalne wymagania bezpieczeństwa), można zastosować mieszaninę niezbędnych aminokwasów. Stosowanie i dawkowanie tych mieszanin stanowi integralną część zaleceń lekarskich i należy je dostosowywać indywidualnie w każdym przypadku, w zależności od pacjenta i jego profilu żywieniowego.</p> <p>Skład odżywczy różni się w zależności od produktu i zależy od wskazania i wieku. Mieszanki aminokwasowe mogą pomóc w pokryciu zapotrzebowania na witaminy, minerały i pierwiastki śladowe, ale nie będą w stanie pokryć tego zapotrzebowania w całości. Ich przepisanie wymaga znajomości ich składu. Dzienną dawkę należy rozłożyć na cały dzień, najlepiej w dwóch lub trzech dawkach podczas posiłków.</p> <p><b>Farmakoterapia</b></p> <p>Celem terapii długoterminowej jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrzymanie prawidłowej równowagi metabolicznej w celu uniknięcia ostrych dekompensacji i przewlekłych powikłań,</li> <li>• zapewnienie prawidłowego wzrostu i masy ciała.</li> </ul> <p>Leki doraźnie stosowane w przypadkach hiperamonemii stosuje się także w długotrwałym leczeniu, ale w postaci doustnej.</p> <p><b>Dawkowanie leków doustnych w długotrwałym leczeniu UCD</b></p> <table border="1" data-bbox="395 1668 1441 1854"> <thead> <tr> <th>Wskazanie</th> <th>Benzoosan sodu</th> <th>Fenylomaślan sodu</th> <th>L-arginina<sup>b</sup></th> <th>L-cytrulina</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CPS1D, OTC</td> <td rowspan="3">≤ 250 mg/kg/j<sup>a</sup> maksymalnie: 12 g/j</td> <td>&lt; 20 kg: ≤ 250 mg/kg/j<sup>a</sup></td> <td>&lt; 20 kg: 100-200 mg/kg/j</td> <td>100-200 mg/kg/j</td> </tr> <tr> <td>ASSD</td> <td>&gt; 20 kg: ≤ 5 g/m<sup>2</sup>/j</td> <td>&gt; 20 kg: 2,5-6 g/m<sup>2</sup>/j</td> <td>Nie określono</td> </tr> <tr> <td>ASLD</td> <td>maksymalnie: 12 g/j</td> <td>maksymalnie: 10 g/d</td> <td>Nie określono</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> Według ekspertów u niektórych pacjentów konieczne jest stosowanie wyższych dawek leku. W przypadku fenylomaślanu sodu dawki zatwierdzone przez FDA i EMA wynoszą 450-600 mg/kg/dobę u dzieci ważących mniej niż 20 kg i 9,9-13 g/m<sup>2</sup>/dobę u dzieci ważących więcej niż 20 kg.</p> <p><sup>b</sup> Preferowane może być stosowanie cytruliny.</p> <p>W przypadku wszystkich leków całkowitą dawkę dobową należy podzielić na 3 do 4 równych dawek dobowych, przyjmowanych z posiłkami w możliwie najdłuższych odstępach w ciągu dnia.</p>	Wskazanie	Benzoosan sodu	Fenylomaślan sodu	L-arginina <sup>b</sup>	L-cytrulina	CPS1D, OTC	≤ 250 mg/kg/j <sup>a</sup> maksymalnie: 12 g/j	< 20 kg: ≤ 250 mg/kg/j <sup>a</sup>	< 20 kg: 100-200 mg/kg/j	100-200 mg/kg/j	ASSD	> 20 kg: ≤ 5 g/m <sup>2</sup> /j	> 20 kg: 2,5-6 g/m <sup>2</sup> /j	Nie określono	ASLD	maksymalnie: 12 g/j	maksymalnie: 10 g/d	Nie określono
Wskazanie	Benzoosan sodu	Fenylomaślan sodu	L-arginina <sup>b</sup>	L-cytrulina															
CPS1D, OTC	≤ 250 mg/kg/j <sup>a</sup> maksymalnie: 12 g/j	< 20 kg: ≤ 250 mg/kg/j <sup>a</sup>	< 20 kg: 100-200 mg/kg/j	100-200 mg/kg/j															
ASSD		> 20 kg: ≤ 5 g/m <sup>2</sup> /j	> 20 kg: 2,5-6 g/m <sup>2</sup> /j	Nie określono															
ASLD		maksymalnie: 12 g/j	maksymalnie: 10 g/d	Nie określono															

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Należy monitorować stężenie argininy w osoczu (docelowe stężenia na czczo: 70–120 µmol/l) w celu dostosowania dawki oraz w przypadku stosowania dużych lub powtarzających się dawek.</p> <p><b><u>PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY</u></b></p> <p>Przeszczepienie wątroby rozważa się, gdy leczenie zachowawcze nie zapobiega częstym lub trudnym do ustabilizowania dekomensacjom metabolicznym (na przykład ze względu na słabą tolerancję białka). Należy je przeprowadzić u pacjentów w stabilnym stanie metabolicznym i odżywienia, przed pojawieniem się poważnych uszkodzeń neurologicznych. Jest ono rozważane indywidualnie, z uwzględnieniem oczekiwanej poprawy jakości życia oraz zachorowalności i śmiertelności związanych z interwencją.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>

Skróty: ALD – choroby przewlekłe (*fr. Affection de Longue Durée*), ARG1D – deficyt arginazy / hiperargininemia (ang. arginase 1 deficiency), ASL – liaza argininobursztynianowa (ang. argininosuccinate lyase), ASLD – deficyt liazy argininobursztynianowej (ang. argininosuccinate lyase deficiency), ASS – syntaza argininobursztynianu (ang. argininosuccinate synthetase), ASSD – deficyt syntazy argininobursztynianu (ang. argininosuccinate synthetase deficiency), BCAA – aminokwasy rozgałęzione (ang. Branched Chain Amino Acids), BIMDG – British Inherited Metabolic Disease Group, CPS/CPS1 – syntaza karbamylfosforanu 1 (ang. carbamyl phosphate synthetase 1), CPS1D – deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (ang. carbamyl phosphate synthetase 1 deficiency), EAA – aminokwasy egzogenne (ang. essential amino acids), EMA - Europejska Agencja Leków (*ang. European Medicines Agency*), FDA - Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (*ang. U.S. Food and Drug Administration*) KRT – terapia nerkozastępcza (ang. kidney replacement therapy), NKRT – terapia inna niż nerkozastępcza (ang. non-kidney replacement therapy), OTC – transkarnibamylaza ornitynowa (ang. ornithine transcarbamylase), OTCD – deficyt transkarnibamylazy ornitynowej (ang. ornithine transcarbamylase deficiency), PCRRT – Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy, UCD – zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. urea cycle disorders), WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization).

## 4. Wskazanie dowodów naukowych

### 4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniach 19-20 lutego 2024 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library:

1. aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania śsspż UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5 we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 04.12.2020 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.20.2020;
2. przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania śsspż UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5 we wskazaniach: cytrulinemia i argininobursztynuria<sup>4</sup>.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do analizy.

**Tabela 3. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.**

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• deficyt transkarbamylazy ornitynowej*,</li> <li>• deficyt syntazy karbamylfosforanu*,</li> <li>• cytrulinemia,</li> <li>• argininobursztynuria.</li> </ul>	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
<b>Interwencja</b>	Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5. W przypadku braku odnalezienia badań dla powyższych produktów do raportu będą kwalifikowane badania dotyczące zastosowania: mieszanek aminokwasów, żywności medycznej w proszku.	Nie zdefiniowano.
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w analizowanych wskazaniach.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki interwencji. Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeglądy systematyczne badań RCT,</li> <li>• Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne,</li> <li>• Badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>• Przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych,</li> <li>• Badania obserwacyjne,</li> <li>• Serie przypadków.</li> </ul> W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy będą kwalifikowane badania o najwyższej jakości.	Publikacje poglądowe, opisy przypadków. Dowody naukowe o niższej jakości niż uwzględniane w opracowaniu OT.4311.20.2020*.
<b>Inne</b>	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.	Abstrakty konferencyjne, publikacje w językach innych niż polski i angielski.

\*aktualizacja przeglądu z opracowania nr OT.4311.20.2020

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 9.1 do niniejszego opracowania.

<sup>4</sup> Ze względu na fakt, iż poprzednie zlecenie MZ obejmowało tylko cytrulinemię typu I, przegląd systematyczny dla wskazania: cytrulinemia, został przeprowadzony bez ograniczenia przedziału czasowego, tj. bez daty odcięcia stanowiącej datę wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby opracowania OT.4311.20.2020.

## 4.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonych wyszukiwań (tj. wyszukiwanie aktualizacyjne oraz wyszukiwanie dla nowych wskazań) odnaleziono trzy badania dotyczące stosowania mieszanki aminokwasów w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego:

- badanie Posset 2020 dotyczące pacjentów z deficytem transkarbamylazy ornitynowej, cytrulinemią typu I oraz argininobursztynurią, którego celem była ocena wpływu długoterminowego leczenia oraz postępowania dietetycznego na antropometryczne punkty końcowe (wzrost, wagę, i jeśli dostępne, obwód głowy) u pacjentów z UCD na podstawie danych amerykańskiego UCDC (*Urea Cycle Disorders Consortium*) i europejskiego E-IMD (*European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases*),
- badanie Molema 2019, które było włączone do opracowania OT.4311.20.2020. Opis wyników został uzupełniony o wyniki dla pacjentów z cytrulinemią oraz argininobursztynurią,
- badanie Adam 2013, które było włączone do opracowania OT.4311.20.2020. Opis wyników został uzupełniony o wyniki dla pacjentów z argininobursztynurią.

W ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych badań dot. stosowania ocenianych śsspż w wskazaniu: deficyt syntazy karbamylfosforanu.

## 4.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy:

- nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanej żywności medycznej w postaci proszku u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego;
- chociaż zarówno rejestr E-IMD, jak i rejestr UCDC zawierają szczegółowe informacje na temat zaleceń dietetycznych, nie weryfikują one i nie opisują rzeczywistego dziennego spożycia oraz przestrzeganie zaleceń przez pacjentów włączonych do analiz;
- w badaniu Posset 2020 nie przedstawiono informacji w zakresie stosowanych mieszanek aminokwasów. Nie podano również informacji na temat jakości spożywanego białka naturalnego. Ponadto analiza biochemiczna parametrów oznaczanych w osoczu nie była wykonywana w laboratorium centralnym z zastosowaniem wystandaryzowanego protokołu, a wartości referencyjne różnią się nieznacznie pomiędzy poszczególnymi ośrodkami uczestniczącymi w badaniu.
- w badaniu Molema 2019 oceniana interwencja nie była jednorodna, pacjenci stosowali 21 różnych mieszanek aminokwasów opracowanych dla pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, dostarczanych przez 5 różnych firm. Oprócz mieszanek aminokwasów pacjenci przyjmowali pojedyncze aminokwasy rozgałęzione (L-walinę, L-izoleucynę, L-leucynę); w badaniu Adam 2013 nie przedstawiono szczegółowych informacji o stosowanych mieszankach aminokwasów;
- badania Molema 2019 i Adam 2013 były badaniami retrospektywnymi, obserwacyjnymi; w badaniu Molema 2019 wśród punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia wymienia się jedynie stężenie aminokwasów w osoczu; w badaniu Adam 2013 nie oceniano punktów końcowych dotyczących wyników zdrowotnych pacjentów, a jedynie porównano postępowanie dietetyczne w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego u dzieci i dorosłych w różnych krajach europejskich.

Jakość badania Posset 2020, Molema 2019 oraz Adam 2013 analitycy Agencji ocenili za pomocą skali NICE, przyznając 6 punktów na 8 możliwych. Wyniki przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 4. Ocena jakości włączonych badań na podstawie skali NICE.**

Pytanie	Posset 2020	Molema 2019	Adam 2013
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak	Tak	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	Tak	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	Tak	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Nie	Nie	Nie

6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie	Nie	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak	Tak	Tak
<b>Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)</b>	<b>6/8</b>	<b>6/8</b>	<b>6/8</b>

#### 4.4. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki badań dotyczących stosowania mieszanki aminokwasów w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego: CPS-1, OTC-D, cytrulinemii oraz argininobursztynurii.

Tabela 5. Wyniki badań dotyczących stosowania mieszanki aminokwasów w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego (OTC-D, cytrulinemii, argininobursztynurii)

Źródło	Metodyka	Wyniki
<p><b>Posset 2020</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  <u>Konflikt interesów:</u> kilku autorów zadeklarowało konflikt interesów w publikacji</p>	<p><b>Metodyka:</b> badanie podłużne (<i>longitudinal data</i>) na podstawie wielośrodkowych rejestrów: amerykańskiego Konsorcjum ds. Zaburzeń Cyklu Mocznikowego (Urea Cycle Disorders Consortium, UCDC) oraz europejskiego rejestru chorób metabolicznych (European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases, E-IMD)</p> <p><b>Cel opracowania:</b> ocena wpływu długoterminowego leczenia oraz postępowania dietetycznego na antropometryczne punkty końcowe (wzrost, wagę, i jeśli dostępne, obwód głowy) u pacjentów z UCD na podstawie danych UCDC i E-IMD</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> indywidualny dla każdego pacjenta; każda osoba odbyła co najmniej dwie kolejne wizyty w odstępie maksymalnie 18 miesięcy; minimalny czas trwania indywidualnego okresu obserwacji wynosił 12 miesięcy</p> <p><b>Interwencja:</b> różne schematy postępowania obejmujące: brak leczenia (osoby bezobjawowe, które nie otrzymywały „zmiataczy” oraz nie były na diecie z ograniczeniem podaży białka), dietę z ograniczeniem podaży białka, suplementację preparatami zawierającymi EAAs, farmakoterapię za pomocą tzw. „zmiataczy”, przeszczepienie wątroby (LTx)</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> pacjenci do 18 r.ż.; w zależności od analizy różne kryteria włączenia:  Analiza 1<sup>1</sup>: masa urodzeniowa, długość i obwód głowy mierzone w ciągu pierwszych 2 tygodni życia;  Analiza 2<sup>2</sup>: bezobjawowi pacjenci z UCD, włączenie do badania w ciągu 12 miesięcy od diagnozy, brak leczenia za pomocą tzw. „zmiataczy” oraz brak diety z ograniczeniem podaży białka w okresie obserwacji;  Analiza 3<sup>3</sup>: objawowi pacjenci z UCD, włączenie do badania w ciągu 12 miesięcy od diagnozy;  Analiza 4<sup>4</sup>: jak w analizie 3, tylko osoby z wystarczającymi informacjami na temat biochemicznych i związanych z terapią danych podłużnych umożliwiających obliczenia wartości średnich;  Analiza 5<sup>5</sup>: osoby po przeszczepieniu wątroby z 3 punktami czasowymi pomiaru wzrostu i masy ciała (pierwszy punkt czasowy: pierwsza obserwacja; drugi punkt czasowy: ostatnia obserwacja przed LTx; trzeci punkt czasowy: ostatnia obserwacja po LTx), odstępek</p>	<p>Analiza 1<sup>1</sup>: <u>Parametry antropometryczne pacjentów z UCD przy urodzeniu (oznaczone w ciągu 2 pierwszych tygodni życia) mieszczą się w prawidłowym zakresie.</u> Dane dla 205 osób (mOTC-D: n = 54, 26,4%; fOTC-D: n = 39,19,0%; ASS1-D: n = 64, 31,2%; ASLD: n = 48, 23,4%) wskazują, że średnie z-score dla masy urodzeniowej, długości i obwodu głowy mieszczą się w prawidłowym zakresie. Dodatkowo wyniki analizy wskazują, że zarówno choroba (mOTC-D, fOTC-D, ASS1-D, ASLD), jak i płeć nie miały istotnego wpływu na masę urodzeniową (choroba: p = 0,18, płeć: p = 0,15; ANOVA), długość ciała (choroba: p = 0,30, płeć: p = 0,57; ANOVA) oraz obwód głowy przy urodzeniu (choroba: p = 0,74, płeć: p = 0,09; ANOVA).</p> <p>Analiza 2<sup>2</sup>: <u>Nieleczone osoby bezobjawowe mają prawidłowy rozwój antropometryczny (wzrost i waga).</u> Przedstawiono dane dla 11 osób (mOTC-D: n = 2, 18,2%; fOTC-D: n = 3, 27,3%; ASS1-D: n = 4, 36,3%; ASLD: n = 2, 18,2%) ze średnim okresem obserwacji wynoszącym 2,95 roku (minimalny i maksymalny okres obserwacji wynoszący odpowiednio 1,59 oraz 4,54 lat). Średni wiek podczas pierwszej wizyty wynosił 1,56 roku (min: 0,01 roku; max: 8,71 roku), natomiast średni wiek podczas ostatniej wizyty wynosił 4,51 roku (min: 1,96 roku; 12,27 roku), co obrazuje populację pacjentów z UCD w wieku przedszkolnym. Zarówno konkretna choroba jak i wiek nie miały wpływu na przyrost masy ciała po urodzeniu (choroba: p = 0,33, wiek: p = 0,27; ANOVA) oraz wzrost liniowy (choroba: p = 0,72, wiek: p = 0,16; ANOVA) w okresie obserwacji.</p> <p>Analiza 3<sup>3</sup>: <u>U pacjentów objawowych występuje ryzyko opóźnienia wzrastania po urodzeniu.</u> Do analizy włączono 130 pacjentów objawowych (mOTC-D: n = 33, 25,4%; fOTC-D: n = 42, 32,3%; ASS1-D: n = 25, 19,2%; ASLD: n = 30, 23,1%) otrzymujących leczenie zachowawcze. Średni indywidualny okres obserwacji wynosił 4,81 roku (min: 1,00 rok; max: 12,44 roku). Średni wiek podczas pierwszej wizyty wynosił 6,33 roku (min: 0,03 roku; max: 15,52 roku), natomiast średni wiek podczas ostatniej wizyty wynosił 11,14 roku (min: 1,27 roku; 17,99 roku). Zarówno wiek, w którym wystąpiły objawy choroby (p = 0,77; LME ANOVA), konkretna choroba (p = 0,71; LME ANOVA), jak i wiek (p = 0,41; LME ANOVA) nie miały wpływu na przyrost masy ciała w okresie obserwacji, co wskazuje, że obecne leczenie zachowawcze nie wpływa negatywnie na przyrost masy ciała u pacjentów objawowych. Natomiast u pacjentów objawowych występowało opóźnienie wzrastania po urodzeniu. Spowolnienie procesu wzrastania nie było związane z konkretną chorobą (p = 0,45; LME ANOVA), podczas gdy wiek, w którym wystąpiły objawy choroby (p = 0,03; LME ANOVA), wiek (p &lt; 0,001; LME ANOVA) oraz interakcja pomiędzy początkiem choroby a wiekiem (p &lt; 0,001; LME ANOVA) miały istotny wpływ na wzrost, co wskazuje, że szczególnie u pacjentów z wczesnym początkiem którejkolwiek choroby (w okresie noworodkowym, tj. w ciągu pierwszych 28 dni życia) występowało opóźnione wzrastanie po urodzeniu. W konsekwencji, wskaźnik masy ciała (BMI, ang. body mass index) wzrastał wraz z czasem u pacjentów z wczesnym początkiem choroby, ale nie u osób, u których objawy choroby wystąpiły po okresie noworodkowym, na co wskazuje istotna interakcja pomiędzy początkiem choroby a wiekiem (p = 0,02; LME ANOVA).</p> <p>Analiza 4<sup>4</sup>: <u>Opóźnienie wzrastania po urodzeniu u pacjentów objawowych z UCD nie jest związane z dietą ograniczającą podaż białka.</u> Do analizy włączono 46 pacjentów (<i>severity-adjusted</i>; mOTC-D: n = 9, 19,6%; fOTC-D: n = 11, 23,9%; ASS1-D: n = 11, 23,9%; ASLD: n = 15, 32,6%). Średni indywidualny okres obserwacji wynosił 3,13 roku (min: 1,01 roku; max: 9,94 roku). Połowa pacjentów stosowała dietę z ograniczeniem podaży białka (mOTC-D: n = 3, 13,0%; fOTC-D: n = 5, 21,7%; ASS1-D: n = 4, 17,5%; ASLD: n = 11, 47,8%), a druga połowa pacjentów nie stosowała diety ograniczającej podaż białka (mOTC-D: n = 6, 26,1%; fOTC-D: n = 6, 26,1%; ASS1-D: n = 7, 30,4%; ASLD: n = 4, 17,4%). U osób stosujących dietę z ograniczeniem podaży białka, stopień ograniczenia podaży białka nie zależał od konkretnej choroby (p = 0,28; LME ANOVA), a średnie spożycie białka naturalnego mieściło się w zakresie od 62,95% do 77,45% spożycia zalecanego przez WHO. Dieta z ograniczeniem podaży białka nie miała</p>

Źródło	Metodyka	Wyniki
	<p>czasowy między drugim i trzecim punktem czasowym co najmniej 12 miesięcy.</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b>            Analiza 3<sup>3</sup>,4<sup>4</sup>: bezobjawowi pacjenci z UCD, pacjenci z LTx;            Analiza 5<sup>5</sup>: pacjenci leczeni zachowawczo.</p> <p><b>Grupa badana:</b> 307 pacjentów z UCD, w tym 82 mężczyzn z OTC-D, 76 kobiet z OTC-D, 78 pacjentów z ASS1-D oraz 71 pacjentów z ASLD.</p>	<p>wplywu na przyrost masy ciała. Zarówno wiek (<math>p = 0,48</math>; LME ANOVA), jak i stosowanie diety z ograniczeniem podaży białka (<math>p = 0,43</math>; LME ANOVA), a także interakcja pomiędzy tymi czynnikami (<math>p = 0,98</math>; LME ANOVA) nie miały wpływu na przyrost masy ciała. U pacjentów objawowych otrzymujących leczenie zachowawcze występowało postępujące spowolnienie procesu wzrastania (<math>p = 0,008</math>; LME ANOVA). Zaburzenie wzrastania nie było związane z dietą ograniczającą podaż białka (<math>p = 0,61</math>; LME ANOVA), co wskazuje, że pacjenci objawowi stosujący dietę ograniczającą podaż białka, jak i pacjenci nie stosujący diety ograniczającej podaż białka (<math>p = 0,27</math>; LME ANOVA) doświadczają opóźnienia wzrastania po urodzeniu. Bazując na danych 39,1% pacjentów włączonych do tej analizy, dla których dostępna była wystarczająca ilość danych (18/46), można przypuszczać, że średnie spożycie kalorii nie jest związane z opóźnieniem wzrastania (<math>p = 0,32</math>; LME ANOVA).</p> <p><u>Pacjenci objawowi z UCD mają obniżone, lecz mieszczące się w granicach normy, stężenie BCAA w osoczu.</u> W związku z tym, że opóźnienie wzrastania nie było związane z dietą ograniczającą podaż białka, przeanalizowano czy stężenie BCAA (L-walina, L-leucyna, L-izoleucyna) może przyczyniać się do zaburzenia wzrastania u pacjentów objawowych stosujących lub nie stosujących diety z ograniczeniem białka. W tym celu określono średnie wartości stężenia BCAA w osoczu oraz dawek suplementów EAA podczas indywidualnych okresów obserwacji zarówno u pacjentów stosujących, jak i niestosujących diety z ograniczeniem białka. <b>Chociaż pacjenci stosujący dietę z ograniczeniem podaży białka otrzymywali wyższe dawki suplementów EAA (<math>p = 0,03</math>; t-test), stężenia L-waliny (<math>p = 0,25</math>; t-test), L-leucyny (<math>p = 0,06</math>; t-test) i L-izoleucyny (<math>p = 0,24</math>; t-test) w osoczu nie różniły się między grupami. Stężenia ww. aminokwasów mieściły się w zakresach referencyjnych, chociaż ich wartości znajdowały się przy dolnej granicy tych zakresów.</b> Dodatkowo oznaczono stężenie L-argininy w osoczu. Średnie wartości stężenia L-argininy nie różniły się między grupami (<math>p = 0,78</math>; t-test) i mieściły się w zakresie referencyjnym. Warto zaznaczyć, że 65% (<math>n = 15/23</math>) osób stosujących dietę z ograniczeniem białka i 59% (<math>n = 13/22</math>) osób, które nie stosowały diety z ograniczeniem białka otrzymywało (przynajmniej tymczasowo) suplementację L-argininy w okresie obserwacji. Zastosowanie zmiataczy wykazywało podobny rozkład między grupami.</p> <p><u>Analiza 5<sup>5</sup>: Wydaje się, że przeszczepienie wątroby pozwala zahamować zaburzenia wzrastania pacjentów objawowych z UCD.</u> Do analizy włączono 19 pacjentów (mOTC-D: <math>n = 7</math>, 36,8%; ASS1-D: <math>n = 6</math>, 31,6%; ASLD: <math>n = 6</math>, 31,6%), którym przeszczepiono wątrobę. Ciężkość choroby, określona na pomocą początkowego maksymalnego stężenia <math>NH_4^+</math>, nie różniła się w zależności od konkretnej choroby (<math>p = 0,60</math>; LME ANOVA). Średni wiek podczas przeszczepienia wątroby (LTx) wynosił 2,15 roku (min: 0,42 roku; max: 7,76 roku). Średni czas obserwacji leczenia zachowawczego wynosił 1,91 roku, a średni czas obserwacji po LTx wynosił 4,74 roku. U pacjentów wymagających przeszczepienia wątroby obserwowano prawidłowy przyrost masy ciała (średni z-score podczas pierwszej obserwacji wynosił -0,27; średni z-score podczas ostatniej obserwacji przed LTx wynosił -0,02; średni z-score podczas ostatniej obserwacji po LTx wynosił 0,05; <math>p=0,48</math>; LME ANOVA). Wykazano natomiast, że wiek wpływał na wzrost liniowy (<math>p &lt; 0,001</math>; LME ANOVA), co sugeruje, że podczas leczenia zachowawczego, u pacjentów dochodzi do zaburzenia wzrastania (średni z-score podczas pierwszej obserwacji wynosił 0,53; średni z-score podczas ostatniej obserwacji przed LTx wynosił -0,75; <math>p &lt; 0,001</math>; contrast t-test). Jednak po przeszczepieniu wątroby wzrost liniowy pacjentów ustabilizował się (średni z-score podczas ostatniej obserwacji przed LTx wynosił -0,75; średni z-score podczas ostatniej obserwacji po LTx wynosił -0,17; <math>p = 0,13</math>; contrast t-test). Co więcej, po przeszczepieniu wątroby wzrosły stężenia BCAA w osoczu od wartości znajdujących się przy dolnych granicach zakresów referencyjnych przed LTx, do wartości mieszczących się w drugiej połowie zakresów referencyjnych [L-walina (<math>p = 0,001</math>; t-test), L-leucyna (<math>p = 0,048</math>; t-test), L-izoleucyna (<math>p = 0,001</math>; t-test)].</p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono średnie stężenia aminokwasów w osoczu pacjentów objawowych z UCD.</p>

Źródło	Metodyka	Wyniki				
		L-walina	L-leucyna	L-izoleucyna	L-arginina	
		Średnia, SD [μmol/l]; n	Średnia, SD [μmol/l]; n	Średnia, SD [μmol/l]; n	Średnia, SD [μmol/l]; n	
		Wartości referencyjne [μmol/l]	133–273	64–164	31–83	38–98
		<b>Leczenie zachowawcze</b>				
		Dieta z ograniczeniem białka	145, 54; 23	68, 25; 23	38, 16; 23	73, 33, 23
		Brak diety z ograniczeniem białka	166, 72; 22	92, 45; 22	45, 23; 22	74, 32, 22
		Wartość p	0,25	0,06	0,24	0,78
		<b>Przeszczenie wątroby</b>				
		Przed LTx	144, 58; 18	86, 63; 18	40, 23; 18	Brak danych
		Po LTx	224, 70; 15	123, 32; 15	67, 21; 16	Brak danych
		Wartość p	0,001	0,048	0,001	Brak danych
<b>Molema 2019</b> <i>Źródło finansowania: badanie przeprowadzono niezależnie od innych źródeł finansowania niż pochodzące z Metakids and Erasmus University Medical Center w Holandii</i> <i>Konflikt interesów: brak</i>	<p><b>Metodyka:</b> retrospektywne, wieloośrodkowe badanie przekrojowe na podstawie europejskiego rejestru chorób metabolicznych (The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases)</p> <p><b>Cel opracowania:</b> porównanie długoterminowego postępowania dietetycznego oraz suplementacji z aktualnymi wytycznymi oraz zbadanie stężenia aminokwasów w osoczu u pacjentów, którzy stosowali zapisane im leczenie</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> brak danych</p> <p><b>Interwencja:</b> różne schematy postępowania obejmujące: dietę z ograniczeniem podaży białka, mieszankę aminokwasów, L-arginina, fenylomaślan sodu, L-walina, L-izoleucyna, L-cytrulina.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> pacjenci z acyduriami organicznymi i zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym ASL-D i ASS-D, z objawami klinicznymi definiowanymi jako kryzys metaboliczny lub długookresowe komplikacje</p> <p><b>Grupa badana:</b> 271 pacjentów z kwasicą metylomalonową i kwasicą propionową oraz N=361 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym 128 kobiet z OTC-D, 86 mężczyzn z OTC-D, 18 pacjentów z CPS1-D, 66 pacjentów z ASS-D, 50 pacjentów z ASL-D oraz 13 pacjentów z zespołem HHH.</p>	<p>Wśród pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD) stosowano 21 różnych mieszanek aminokwasów (AAM) opracowanych dla pacjentów z UCD dostarczanych przez 5 różnych firm. U jednego pacjenta stosowano produkt UCD Anamix Infant. Oprócz mieszanek aminokwasów pacjenci przyjmowali suplementy aminokwasów rozgałęzionych (L-walinę, L-izoleucynę, L-leucynę). Mieszanki aminokwasów przyjmowało 32% (114 spośród 361) pacjentów z UCD, średnia przepisana przez lekarza dawka białka pochodząca z AAM wyniosła 0,28 g/ kg/ dobę (zakres: 0,04-1,17 g/ kg/ dobę). Suplementację pojedynczymi aminokwasami rozgałęzionymi (L-walina i/lub L-izoleucyna) stosowano jedynie u 3% (11 spośród 361) pacjentów, a spośród tych 11 pacjentów, 3 chorych dodatkowo otrzymywało mieszankę aminokwasów.</p> <p>U objawowych pacjentów z ASS-D i ASL-D, którzy przyjmowali AAM, przepisywany przez lekarza poziom naturalnego białka był poniżej zalecanego dziennego spożycia białka (RDA).</p> <p>Średnio, ilość przepisanej przez lekarza syntetycznego białka w podgrupie pacjentów z ASS-D i ASL-D stanowiła 31% całkowitej ilości przepisanej białka (SD ±18,2).</p> <p>Zaobserwowano spore różnice pomiędzy poszczególnymi krajami w zakresie ilości przepisywanego białka. W Polsce był wysoki odsetek przepisywanego białka naturalnego (mediana wyniosła 147% całkowitego zalecanego dziennego spożycia białka, podczas gdy mediana dla wszystkich badanych krajów wyniosła 106% zalecanego dziennego spożycia). Mediana ilości przepisanej białka syntetycznego w Polsce stanowiła 14% całkowitego przepisanej białka i była najniższa spośród wszystkich ocenianych krajów (mediana dla wszystkich krajów wyniosła 32% całkowitego przepisanej białka).</p> <p><u>Wyniki u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego otrzymujących suplementację mieszanką aminokwasów:</u></p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono rozkład pacjentów w zależności od jednostki chorobowej, którzy byli leczeni dietą ograniczającą podaż białka i przyjmowali/ nie przyjmowali mieszankę aminokwasów.</p>				
		<b>Grupa badana w podziale na jednostki</b>	<b>Odsetek osób z chorobą objawową/bezobjawową</b>	<b>Odsetek osób stosujących dietę ograniczającą podaż</b>	<b>Odsetek osób stosujących mieszankę</b>	



Źródło	Metodyka	Wyniki			
		chorobowe (i płeć)	białka/ niestosujących ww. diety	aminokwasów (AAM)/ niestosujących AAM	
		ASS-D, n=66 ASL-D, n=50	Choroba objawowa, n=95 (82%)  Choroba bezobjawowa, n=21 (18%)	Dieta ograniczająca podaż białka, n=88 (93%)  Dieta ograniczająca podaż białka, n=20 (95%)  Brak diety ograniczającej podaż białka, n=7 (7%)  Brak diety ograniczającej podaż białka, n=1 (5%)	AAM: n=39 (44%) Brak AAM: n=49 (56%)*  nie dotyczy  AAM: n=5 (25%) Brak AAM: n=15 (75%)*  nie dotyczy
<p>* Obliczenia własne analityków Agencji</p> <p>U 277 (76%) spośród 361 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego raportowano stężenie aminokwasów rozgałęzionych. Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują na brak IS różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących mieszankę aminokwasów (AAM) oraz niestosujących AAM, niezależnie od rozpoznanej jednostki chorobowej, w zakresie stężenia rozgałęzionych aminokwasów w osoczu (L-walina, L-izoleucyna, L-leucyna, L-arginina) w podgrupach pacjentów z ASL-D i ASS-D.</p> <p>Analiza regresji liniowej wykonana dla ogółu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego wykazała, że stężenie L-waliny, L-izoleucyny i L-leucyny w osoczu było związane z zastosowanym leczeniem fenylomaślanem sodu oraz wiekiem pacjenta podczas badania.</p> <p>Stosunek aminokwasów (L-izoleucyna: L-leucyna: L-walina) w osoczu u ogółu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w badaniu wyniósł 1: 1,7: 3,7 (wartość referencyjna: 1: 2: 4). U pacjentów, którzy otrzymywali mieszankę aminokwasów przeznaczoną dla pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego stosunek ww. aminokwasów wyniósł 1: 1,7: 3,7, a u pacjentów, którzy nie otrzymywali mieszanki aminokwasów 1: 1,9: 3,7.</p> <p><u>Komentarz autorów badania:</u></p> <p>U pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego preskrypcja naturalnego białka była często bliska wartości zalecanego dziennego spożycia białka (RDA), a preskrypcja białka całkowitego często nawet przekraczała RDA. Mogło to być spowodowane faktem, iż podczas badania oceniano preskrypcję ilości białka, która nie musi być równa ilości białka spożytego. Kilku pacjentów miało przepisane ilości naturalnego białka przekraczające 200% RDA, warto mieć świadomość, że może to podnosić ryzyko hiperamonemii oraz choroby nerek.</p> <p>Ryzyko wystąpienia niskiego stężenia aminokwasów rozgałęzionych w osoczu jest najwyższe u pacjentów otrzymujących fenylomaślan sodu.</p> <p>Wyniki badania wskazują, że pacjenci z objawowymi zaburzeniami cyklu mocznikowego otrzymujący suplementację mieszankami aminokwasów mieli przepisane IS mniejsze ilości naturalnego białka w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi suplementacji AAM oraz mniejsze ilości naturalnego białka w porównaniu z zalecanymi. Dzięki suplementacji AAM (mediana dawki 0,28 g/kg/dzień), całkowita ilość białka przepisywana pacjentom była zgodna z wytycznymi. Pacjenci z UCD, którzy otrzymywali suplementację AAM, a w konsekwencji mniejsze ilości przepisane białka naturalnego, uzyskali wyniki stężenia L-izoleucyny i L-waliny oraz stosunek aminokwasów (L-izoleucyna: L-leucyna: L-walina) w osoczu</p>					

Źródło	Metodyka	Wyniki
<p><b>Adam 2013</b>  <i>Źródło finansowania:</i> Vitaflo International and Swedish Orphan Biovitrum  <i>Konflikt interesów:</i> autorzy zadeklarowali konflikt interesów w publikacji</p>	<p><b>Metodyka:</b> retrospektywne, wieloośrodkowe badanie przekrojowe na podstawie europejskiego rejestru chorób metabolicznych (The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases)  <b>Cel opracowania:</b> opisanie i porównanie postępowania dietetycznego w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego u dzieci i dorosłych w różnych krajach europejskich na podstawie danych z rejestru IMD  <b>Okres obserwacji:</b> 2 lata  <b>Interwencja:</b> przepisana ilość białka naturalnego, suplementacja EAA oraz BCAA, karmienie dojelitowe, doustna suplementacja kaloryczna  <b>Kryteria włączenia:</b> pacjenci z zaburzeniami cyklu moczowego, leczeni w 41 ośrodkach europejskich (z 9 krajów)  <b>Grupa badana:</b> 464 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym 108 z cytrulinemią typu I, 80 z kwasicą argininobursztynianową 214 z OTCD, 29 z CPS1D, 10 z deficytem syntazy N-acetyloglutaminianu i 23 z niedoborem arginazy</p>	<p>podobne jak pacjenci, którzy nie otrzymywali mieszanki aminokwasów. To sugeruje, że mieszanki aminokwasów przynoszą korzystne skutki pacjentom w stabilnym okresie choroby.</p> <p>Wszyscy pacjenci w badaniu mieli przepisaną dietę ograniczającą podaż białka.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita podaż białka</li> </ul> <p>Zaobserwowano, że we wszystkich jednostkach chorobowych, całkowita ilość przepisanej białka/ kg masy ciała pacjenta zmniejszała się wraz z wiekiem. Zaobserwowano różnice pomiędzy poszczególnymi krajami w zakresie ilości całkowitego białka przepisywanego pacjentom. Dzieciom poniżej 1 roku życia największą całkowitą ilość białka przepisywano w Wielkiej Brytanii (mediana wynosiła 1,8 g/kg/dobę), podczas gdy najmniejsze ilości przepisywano w ośrodkach niemieckich i francuskich (odpowiednio mediana 1,1 i 1,2 g/kg/dobę). Dla dzieci powyżej 10 roku życia zmienność pomiędzy krajami była mniejsza, chociaż we Włoszech i Portugalii podawano nieco mniej białka niż w innych krajach (mediana ≤0,7 g/kg/dobę we wszystkich jednostkach chorobowych).</p> <p>W większości ośrodków czynnikami determinującymi ilość białka przepisywanego początkowo oraz w kolejnych etapach leczenia były ilościowe stężenia w osoczu aminokwasów (np. glutaminy) oraz amoniaku (w 36 spośród 41 ośrodków). W większości ośrodków brytyjskich (14 spośród 17) oraz we wszystkich czterech ośrodkach belgijskich głównym czynnikiem determinującym ilość przepisanej białka była ilość uznana za bezpieczną przez WHO/FAO/UNU.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>suplementacja EAA</li> </ul> <p>W okresie 2 lat przed rozpoczęciem badania 174 spośród 464 (38%) pacjentów uczestniczących w badaniu miało przepisane mieszanki aminokwasów (EAA), w tym 22 z 80 (28%) pacjentów ASA.</p> <p>Głównym czynnikiem determinującym preskrypcję suplementacji EAA był ilościowy niedobór aminokwasów w osoczu (76%; 31/41 ośrodków), niskie całkowite spożycie białka (66%; 27/41) lub słaba kontrola metaboliczna/ dekompensacja metaboliczna (54%; 22/41).</p> <p>Zaobserwowano, że poszczególne ośrodki różniły się podejściem do przepisywania suplementów EAA. W ośrodkach niemieckich, belgijskich i szwedzkich odsetek białka pochodzącego z EAA w całkowitej ilości przepisywanego białka był wyższy niż w innych ośrodkach. Niektóre ośrodki dodawały EAA do naturalnego białka (Belgia, Dania, Włochy), podczas gdy inne wykorzystywały EAA, aby częściowo zastąpić naturalne białko (Niemcy, Szwecja) lub postępowaly zamiennie w zależności od okoliczności (Holandia, Portugalia, Francja, Wielka Brytania).</p> <p>Ilość przepisanych suplementów EAA różniła się znacznie pomiędzy ośrodkami, wynosiła od 10% do 90% całkowitego spożycia białka. Nie odnaleziono związku pomiędzy ilością przepisywanej suplementacji EAA a wiekiem pacjenta ani rozpoznaniem choroby, chociaż istniała tendencja zmniejszenia odsetka EAA w całkowitej podaży białka wraz z wiekiem.</p> <p>Szesnaście (3%) pacjentów (z 8 ośrodków w 5 krajach), od niemowląt do osób dorosłych, otrzymało dodatkowo suplementy z BCAA. Dwoma najczęstszymi zaburzeniami, występującymi u tych pacjentów były OTCD (9 osób) oraz cytrulinemia (5 osób). Dawka była bardzo zmienna i zapewniała dodatkowe 4 g/dzień ekwiwalentu białka i nie zależała od wieku ani choroby.</p> <p><b>Komentarz autorów badania</b></p> <p>Autorzy badania wskazują na duże różnice w zakresie praktyki dietetycznej i suplementacji EAA w poszczególnych krajach, a nawet pomiędzy ośrodkami w danym kraju. Widzą konieczność przeprowadzenia dalszych badań prospektywnych określających rolę suplementacji EAA oraz BCAA oraz jej wpływ na stan odżywienia, wzrost pacjentów oraz kontrolę metaboliczną.</p> <p>Autorzy badania zauważają, że wszystkie suplementy EAA zawierają pomiędzy 8,5% a 13,7% azotu, podczas gdy naturalne białko średnio 16%. Podają, że w literaturze sugeruje się, żeby mieszanki EAA</p>

Źródło	Metodyka	Wyniki
		zawierały mniejsze ilości aminokwasów prekursorowych neuroprzekaźników (tryptofanu, fenyloalaniny i tyrozyny), co może być istotne z uwagi na fakt, że hiperamonemia zwiększa transport tryptofanu przez barierę krew-mózg czego następstwem jest wzrost produkcji i uwalniania serotoniny. Powołując się na wyniki innych badań zalecają, aby suplementy EAA zawierały duże ilości BCAA, ponieważ raportowano niskie ilości BCAA w osoczu u pacjentów stosujących duże dawki fenylomałanu sodu.

<sup>1</sup>Celem analizy było określenie czy osoby z UCD cierpiały na wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrastania, przyrostu masy ciała i obwodu głowy.

<sup>2</sup> Celem analizy było określenie czy nieleczeni bezobjawowi pacjenci z UCD mieli prawidłowy lub upośledzony rozwój antropometryczny po urodzeniu.

<sup>3</sup> Celem analizy było określenie czy objawowi pacjenci z UCD otrzymujący leczenie zachowawcze byli narażeni na ryzyko rozwoju zaburzeń wzrastania i masy ciała.

<sup>4</sup> Celem analizy było określenie czy objawowi pacjenci z UCD stosujący dietę z ograniczoną podażą białka są narażeni na ryzyko opóźnienia wzrastania i przyrostu masy ciała w porównaniu do pacjentów, którzy nie stosują diety z ograniczoną podażą białka.

<sup>5</sup> Celem analizy było określenie czy pacjenci otrzymujący LTx cierpieli na opóźnienie wzrastania i przyrost masy ciała przed i po przeszczepie.

Skróty: AAM – mieszanka aminokwasów (ang. amino acid mixture), ASA – kwasica argininobursztynianowa, ASL-D – deficyt liazy argininobursztynianowej (ang. argininosuccinate lyase deficiency), ASS-D - deficyt syntetazy argininobursztynianu (ang. argininosuccinate synthetase deficiency), BCAA - aminokwasy rozgałęzione (ang. branched-chain amino acid), CPS1-D - deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (ang. carbamyl phosphate synthetase 1 deficiency), EAA –aminokwasy egzogenne (ang. essential amino acids), fOTC-D - kobiety z deficytem transkarnibamylazy ornitynowej, zespół HHH - hiperornitynemia-hiperamonemia-homocitrullinuria (ang. hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria), LTx - przeszczepienie wątroby (ang. liver transplantation), mOTC-D – mężczyźni z deficytem transkarnibamylazy ornitynowej, OTC-D - deficyt transkarnibamylazy ornitynowej (ang. ornithine transcarbamylase deficiency), RDA – zalecane dzienne spożycie (ang. Recommended Dietary Allowances), SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation), UCD - zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. urea-cycle disorders).

## Podsumowanie danych o stosowaniu mieszanek aminokwasowych u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego na podstawie odnalezionych dowodów naukowych

Do analizy włączono jedno badanie wielośrodkowe Posset 2020, którego celem była ocena wpływu długoterminowego leczenia oraz postępowania dietetycznego na antropometryczne punkty końcowe (wzrost, wagę, i jeśli dostępne, obwód głowy) u pacjentów z UCD na podstawie danych amerykańskiego UCDC i europejskiego E-IMD. Do badania włączono 307 pacjentów z UCD, w tym 82 mężczyzn z OTC-D, 76 kobiet z OTC-D, 78 pacjentów z ASS1-D oraz 71 pacjentów z ASL-D. W badaniu nie uczestniczyli pacjenci z CPS1D. Uzupełniono także opis wyników badania Molema 2019 o wyniki dla pacjentów z cytrulinemią oraz argininobursztynurią, a także opis wyników badania Adam 2013 o wyniki dla pacjentów z argininobursztynurią.

Wyniki badania Posset 2020 wykazały, że parametry antropometryczne pacjentów z UCD przy urodzeniu (oznaczone w ciągu 2 pierwszych tygodni życia) mieszczą się w prawidłowym zakresie. Dodatkowo wyniki analizy wskazują, że zarówno choroba (mOTC-D, fOTC-D, ASS1-D, ASL-D), jak i płeć nie miały istotnego wpływu na masę urodzeniową, długość ciała oraz obwód głowy przy urodzeniu. Nielezione osoby bezobjawowe wykazywały prawidłowy rozwój antropometryczny (wzrost i waga). Zarówno konkretna choroba jak i wiek nie miały wpływu na przyrost masy ciała po urodzeniu oraz wzrost liniowy. Podobnie u pacjentów objawowych leczonych zachowawczo, zarówno wiek, w którym wystąpiły objawy choroby, konkretna choroba, jak i wiek pacjenta nie miały wpływu na przyrost masy ciała w okresie obserwacji, co wskazuje, że obecne leczenie zachowawcze nie wpływa negatywnie na przyrost masy ciała u pacjentów objawowych. Wykazano natomiast, że u pacjentów objawowych otrzymujących leczenie zachowawcze występuje ryzyko opóźnienia wzrastania po urodzeniu. Opóźnione tempo wzrastania nie było związane z konkretną chorobą, podczas gdy wiek, w którym wystąpiły objawy choroby ( $p = 0,03$ ; LME ANOVA), wiek pacjenta ( $p < 0,001$ ; LME ANOVA) oraz interakcja pomiędzy początkiem choroby a wiekiem ( $p < 0,001$ ; LME ANOVA) miały istotny wpływ na wzrost, co wskazuje, że szczególnie u pacjentów z wczesnym początkiem którejkolwiek choroby (w okresie noworodkowym, tj. w ciągu pierwszych 28 dni życia) występowało opóźnienie wzrastania po urodzeniu. W konsekwencji BMI wzrastał wraz z czasem u pacjentów z wczesnym początkiem choroby, ale nie u osób, u których objawy choroby wystąpiły po okresie noworodkowym, na co wskazuje istotna interakcja pomiędzy początkiem choroby a wiekiem ( $p = 0,02$ ; LME ANOVA). Co istotne, opóźnienie wzrastania po urodzeniu u pacjentów objawowych z UCD nie jest związane z dietą ograniczającą podaż białka. W związku z powyższym, przeanalizowano czy stężenie BCAA (L-walina, L-leucyna, L-izoleucyna) może przyczynić się do zaburzenia wzrastania u pacjentów objawowych stosujących lub nie stosujących diety z ograniczeniem białka. Wykazano, że pacjenci objawowi z UCD mają obniżone, lecz mieszczące się w granicach normy, stężenia BCAA w osoczu. Należy zaznaczyć, że chociaż pacjenci stosujący dietę z ograniczeniem podaży białka otrzymywali wyższe dawki suplementów EAA ( $p = 0,03$ ;  $t$ -test), stężenia L-waliny, L-leucyny i L-izoleucyny w osoczu nie różniły się między grupami. Podobnie średnie wartości stężenia L-argininy nie różniły się między grupami i mieściły się w zakresie referencyjnym. Warto zaznaczyć, że 65% ( $n = 15/23$ ) osób stosujących dietę z ograniczeniem białka i 59% ( $n = 13/22$ ) osób, które nie stosowały diety z ograniczeniem białka otrzymywało (przynajmniej tymczasowo) suplementację L-argininy w okresie obserwacji. Zastosowanie zmiataczy wykazywało podobny rozkład między grupami. Wyniki analizy wydają się sugerować, że przeszczepienie wątroby pozwala zahamować zaburzenia wzrastania pacjentów objawowych z UCD. Co więcej, po przeszczepieniu wątroby wzrosły stężenia BCAA w osoczu od wartości znajdujących się przy dolnych granicach zakresów referencyjnych przed LTx, do wartości mieszczących się w drugiej połowie zakresów referencyjnych [L-walina ( $p = 0,001$ ;  $t$ -test), L-leucyna ( $p = 0,048$ ;  $t$ -test), L-izoleucyna ( $p = 0,001$ ;  $t$ -test)].

W badaniu Molema 2019 zebrano wyniki dotyczące pacjentów chorujących na zaburzenia cyklu mocznikowego pochodzące z E-IMD w celu porównania stosowanego leczenia i suplementacji z obowiązującymi wytycznymi oraz oceny stężeń aminokwasów w osoczu u pacjentów stosujących różne terapie. U objawowych pacjentów z ASS-D i ASL-D, którzy przyjmowali AAM, przepisywany przez lekarza poziom naturalnego białka był poniżej zalecanego dziennego spożycia białka (RDA). Średnio, ilość przepisanej przez lekarza syntetycznego białka w podgrupie pacjentów z ASS-D i ASL-D stanowiła 31% całkowitej ilości przepisanej białka ( $SD \pm 18,2$ ). Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazały, że u pacjentów z ASL-D i ASS-D, zastosowanie AAM nie miało wpływu na stężenia rozgałęzionych aminokwasów w osoczu (L-walina, L-izoleucyna, L-leucyna, L-arginina).

Badanie Adam 2013 nie zbierało danych dotyczących wyników zdrowotnych pacjentów, a jego celem było jedynie opisanie i porównanie postępowania dietetycznego w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego u dzieci i dorosłych w różnych krajach. Przedstawione wyniki wskazują, iż w okresie 2 lat przed rozpoczęciem badania 174 spośród 464 (38%) pacjentów uczestniczących w badaniu miało przepisane mieszanki aminokwasów (EAA), w tym 22 z 80 (28%) pacjentów z ASA.

Nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanych produktów.

## Poprzednia ocena Agencji

UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5 we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka, cytrulinemia typu I.

W poprzednim raporcie Agencji nr OT.4311.20.2020<sup>5</sup> w ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do analizy dwa wielośrodkowe, retrospektywne badania przekrojowe przedstawiające praktykę kliniczną leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego: Molema 2019 i Adam 2013. W obu badaniach przedstawiono analizę danych z europejskiego rejestru chorób metabolicznych E-IMD.

W badaniu Molema 2019 przedstawiono analizę długoterminowych zaleceń dietetycznych oraz zaleceń dotyczących suplementacji aminokwasów u pacjentów z kwasicami organicznymi oraz zaburzeniami cyklu mocznikowego. Wśród pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego stosowano 21 różnych mieszanek aminokwasów (AAM) opracowanych dla pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego dostarczanych przez 5 różnych firm. U jednego pacjenta stosowano produkt UCD Anamix Infant. Oprócz mieszanek aminokwasów pacjenci przyjmowali suplementy aminokwasów rozgałęzionych. Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wykazały, że u ogółu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, zastosowanie AAM nie miało wpływu na stężenia rozgałęzionych aminokwasów w osoczu (L-walina, L-izoleucyna, L-leucyna, L-arginina). Pacjenci z UCD (podgrupa z CPS1-D, mężczyźni z OTCD oraz pacjenci z zespołem HHH) z występującymi objawami choroby, którzy przyjmowali AAM mieli przepisany przez lekarza niższy zalecany poziom spożycia naturalnego białka niż pacjenci niestosujący AAM. Ponadto w powyższej grupie z objawami choroby przepisywany przez lekarza poziom naturalnego białka był poniżej zalecanego dziennego spożycia białka (RDA). Zdaniem autorów badania, dzięki suplementacji AAM, całkowita ilość białka przepisywana pacjentom była zgodna z wytycznymi. W konsekwencji, pacjenci uzyskali wyniki stężenia L-izoleucyny i L-waliny oraz stosunek aminokwasów (L-izoleucyna: L-leucyna: L-walina) w osoczu podobne jak pacjenci, którzy nie otrzymywali mieszanki aminokwasów. Autorzy badania na tej podstawie sugerują, że mieszanki aminokwasów przynoszą korzystne skutki pacjentom w stabilnym okresie choroby.

W badaniu Adam 2013 opisano praktykę kliniczną dotyczącą suplementacji aminokwasów u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Badanie to zatem nie dostarcza danych dotyczących skuteczności mieszanek aminokwasowych w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego. Z uwagi na brak innych dowodów, włączono i opisano to badanie w poprzednim raporcie, aby wskazać, że suplementacja EAA w przebiegu cytrulinemii, OTCD i CPS1D jest powszechnie stosowaną praktyką w krajach europejskich.

Nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanych produktów.

<sup>5</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/263/RPT/OT.4311.20.2020\\_UCD.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/263/RPT/OT.4311.20.2020_UCD.pdf) (dostęp: 19.02.2024 r.)

## 4.5. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

### Informacje na podstawie ulotek produktów

#### UCD Trio

Produkt należy stosować pod nadzorem lekarza. Do stosowania w postępowaniu dietetycznym od 1. roku życia. w przypadku zaburzeń cyklu mocznikowego (UCD) i innych zaburzeń, w przypadku których wskazane jest stosowanie niezbędnych aminokwasów. Dietę należy uzupełniać naturalnym białkiem, wodą i innymi składnikami odżywczymi w zalecanych ilościach, aby zaspokoić ogólne zapotrzebowanie na płyny i składniki odżywcze. Wyłącznie do stosowania dojelitowego.

#### UCD Anamix Infant

Produkt należy stosować pod nadzorem lekarza. Może być stosowany doustnie lub przez sondę. Nie należy podawać preparatu pozajelitowo. Nie stosować jako jedyne źródło pożywienia. Należy podawać w połączeniu z naturalnym źródłem białka, np. mlekiem matki lub modyfikowanym w celu uzupełnienia płynów i ogólnych potrzeb żywieniowych pacjenta. Do stosowania wyłącznie u niemowląt ze stwierdzonymi zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD), zespołem hiperamonemii, hiperornitynemią-homocytrulinurią (HHH) lub zanikiem girlandowatym.

#### UCD Anamix Junior

Produkt należy stosować pod nadzorem lekarza. Może być stosowany doustnie lub przez sondę. Nie należy podawać preparatu pozajelitowo. Nie stosować jako jedyne źródło pożywienia. Produkt jest odpowiedni dla dzieci od 1. roku życia ze stwierdzonymi zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD); zespołem hiperamonemii, hiperornitynemia-homocytrulinurią (HHH) lub zanikiem girlandowatym.

#### UCD Amino 5

Produkt zalecany dla dzieci od 1. dnia życia ze stwierdzonymi zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD) lub innymi zaburzeniami, w przypadku których wskazane jest stosowanie niezbędnych aminokwasów. Dietę należy uzupełniać naturalnym białkiem, wodą i innymi składnikami odżywczymi w zalecanych ilościach, aby zaspokoić ogólne zapotrzebowanie na płyny i składniki odżywcze. Wyłącznie do stosowania dojelitowego

### EMA, FDA, URPL

Na stronach EMA, FDA i URPL nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat ocenianych środków spożywczych.

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad raportem zwrócono się do 9. ekspertów z prośbą o opinie w sprawie wielkości populacji oraz leczenia pacjentów z deficytem OTC, deficytem CPS1, cytrulinemią i argininobursztynurią, a także zastosowania produktów UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 w procesie leczenia ww. chorób. Do momentu zakończenia pracy nad raportem otrzymano 2 opinie od ekspertów klinicznych:

- Ekspert 1 - [REDACTED]
- Ekspert 2 - dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska, Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 6. Liczebność populacji według stanowisk ekspertów klinicznych.

Populacja		Obecna liczba chorych w Polsce		Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce		Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego		Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	
		Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 1	Ekspert 2
Pacjenci z deficytem transkarbamyłazy ornitynowej	pediatryczni	6 + 5 po przeszczepie wątroby	Kilkadziesiąt przypadków	<4/ rok	Brak danych	100%	-	Dane IP-CZD	Brak rejestru ogólnopolskiego
	dorośli	13	Kilkadziesiąt przypadków	<del>                    </del>	<del>                    </del>	70%			
Pacjenci z deficytem syntazy karbamylofosforanu 1	pediatryczni	1 + 1 po przeszczepie wątroby	Kilka przypadków	<1/ rok	-	50%			
	dorośli	0	Kilka przypadków	<del>                    </del>	<del>                    </del>	-			
Pacjenci z cytrulinemią	pediatryczni	4	Kilkanaście przypadków	<1/ rok	-	100%			
	dorośli	0	Brak danych	<del>                    </del>	<del>                    </del>	-			
Pacjenci z argininobursztynurią	pediatryczni	5	Kilkanaście przypadków	<1/ rok	-	80%			
	dorośli	0	Brak danych	<del>                    </del>	<del>                    </del>	-			



**Tabela 7. Wskazanie efektów związanych z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawanych za istotne klinicznie punktów końcowych.**

		Wskazanie			
		OTCD	CPS1D	cytrulinemia	argininobursztynuria
Istotny klinicznie punkt końcowy	Ekspert 1	Ciężka niepełnosprawność intelektualna i fizyczna, zależność od osób trzecich, zgon			Niepełnosprawność intelektualna, zależność od osób trzecich, zgon
	Ekspert 2	Przeżycie, redukcja epizodów hiperamonemii, prawidłowy rozwój intelektualny			
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Ekspert 1	Brak lub lekka niepełnosprawność			
	Ekspert 2	-			

**Tabela 8. Technologie medyczne stosowane w procesie leczenia pacjentów z deficytem OTC, deficytem CPS1, cytrulinemią i argininobursztynurią.**

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne w ocenianym wskazaniu	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie lub odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją produktów UCD			
OTCD	Dieta niskobiałkowa	100%		Tak		Häberle J. et al.: Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. JIMD 2019
	Suplementacja preparatu aminokwasowego	70%	70%			
	Suplementacja pojedynczych aminokwasów (arginina, cytrulina)	90%				
	Leki (np. benzoesan sodu)	100%				
	Przeszczep wątroby	20%			Tak	
CPS1D	Dieta niskobiałkowa	100%		Tak		
	Suplementacja preparatu aminokwasowego	100%	100%			
	Suplementacja pojedynczych aminokwasów (cytrulina)	100%				
	Leki (np. benzoesan sodu)					
	Przeszczep wątroby	50%			Tak	
cytrulinemia	Dieta niskobiałkowa	100%		Tak		
	Suplementacja preparatu aminokwasowego	100%	100%			
	Suplementacja pojedynczych aminokwasów (arginina)	100%				
	Leki (np. benzoesan sodu)	50%				
	Przeszczep wątroby	0%			Tak	

argininobursztynuria	Dieta niskobiałkowa	100%		Tak	
	Suplementacja preparatu aminokwasowego	80%	80%		
	Suplementacja pojedynczych aminokwasów (arginina)	100%			

Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska na pytania zawarte w tabeli powyżej (**Tabela 8**) udzieliła następującej odpowiedzi: *w/w zaburzeniach cyklu mocznikowego leczenie dietetyczne w oparciu o śsspż takie jak: UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junio czy UCD Amino 5, stanowi leczenie z wyboru, bowiem jego podstawą jest ograniczenie białka naturalnego w diecie pacjenta w stopniu uwzględniającym jego/jej indywidualną tolerancję i zapobiegającym wystąpieniu hiperamonemii. Tylko u niektórych pacjentów (np. dorosłych kobiet nosicielek deficytu OTC) opcjonalnie można rozważyć leczenie dietetyczne bez użycia śsspż tzn. wyłącznie poprzez ograniczenie białka naturalnego jako całkowitego w diecie. Ale wówczas większość pacjentów wymaga suplementacji aminokwasów egzogennych. Pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego jw. stosują ponadto leki detoksykacyjne tj. wiążące amoniak takie jak: benzoesan sodu, fenylomaślan glicerolu, fenylomaślan sodu itp., a w sytuacjach znacznej hiperamonemii wskazana jest zewnątrzustrojowa detoksyfikacja (via hemodializa lub hemodiafiltracja).*

Tabela 9. Stanowiska ekspertów klinicznych

Pytanie		Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>czas oczekiwania na preparaty na import docelowy jest długi, wydawanie decyzji na import i refundacje wydłuża się z uwagi na wakacje, święta, dodatkowe weryfikacje dot. zasadności stosowania, później długi czas (nawet 6-8 tygodniowy) oczekiwania na sprowadzenie preparatu przez aptekę, recepty tylko papierowe, czasami muszą być wypisywane od nowa z uwagi na powyżej opisany długi czas oczekiwania na zgodę</li> <li>ilość preparatów na rynku jest ograniczona, zdarza się, że pacjenci nie tolerują smaku dostępnych produktów, często mają zaburzenia odżywiania lub nadwrażliwość w obrębie jamy ustnej, a preparat nasila je</li> <li>leki – dostępne w aptece (benzoesan sodu) – skutki uboczne (podrażnienie błony śluzowej żołądka), nie każdy go toleruje; fenylomaślan sodu – wysoka cena, nie każdy go toleruje</li> </ul>	<p>Uciążliwość procedury sprowadzania preparatu na wniosek o import docelowy. Ryzyko przerwy w utrzymaniu ciągłości zalecanego leczenia dietetycznego. Brak poradnictwa dietetycznego (kluczowo ważnego we wrodzonych wadach metabolizmu takich jak np. zaburzenia cyklu mocznikowego) w ramach NFZ</p>
Potencjalne problemy ze stosowaniem ocenianych technologii	brak	Oceniane technologie są już od dawna z powodzeniem stosowane u pacjentów pediatrycznych i dorosłych jako skuteczne.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianych technologii	brak	Nie widzę takowych.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianych technologii	niemowlęta, kobiety w ciąży	Dany rodzaj preparatu jest stosowany według wskazań; dotyczy to m.in. wieku pacjenta.
Grupy pacjentów o specyficznej	osoby, które nie będą tolerowały smaku produktu	Nie identyfikuję takowych. Raczej może zaistnieć ryzyko nadmiernego stosowania śsspż

Pytanie		Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska
charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianych technologii		<i>tzn. ze zbyt dużym udziałem ekwiwalentów białka, co łącznie ze stosowaniem dużych dawek leków wiążących amoniak, może doprowadzić do katabolizmu endogenego białka i wówczas leczeni będzie nieskuteczne.</i>
Dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2019;42: 1192–1230.</li> <li>- Molema F, Gleich F, Burgard P, et al. Evaluation of dietary treatment and amino acid supplementation in organic acidurias and urea-cycle disorders: On the basis of information from a European multicenter registry. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2019;1–14.</li> </ul>

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45341.1350.2023.2.KSz z dnia 24.01.2024 r.) w okresie styczeń – grudzień 2023 r.:

- wydano łącznie 14 zgód na refundację produktów UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 dla 7 pacjentów ze wskazaniem deficyt transkarbamylazy ornitynowej, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła 234 215,69 zł (sprowadzono 335 puszek i 27 opakowań). Wśród innych produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego ww. wskazaniu wymieniono Arginine, Citrulline, Milupa Basic-P, Fruiti Vits, Isoleucine, EAA Supplement. (szczegóły: rozdz. 2.1);
- wydano 2 zgody na refundację produktu UCD Anamix Infant dla 1 pacjenta ze wskazaniem syntazy karbamylfosforanu 1, a kwota zgód na refundację wyniosła 20 326,80 zł (sprowadzono 30 puszek). Wśród innych produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego ww. wskazaniu wymieniono Citrulline, Milupa Basic-P. (szczegóły: rozdz. 2.1);
- wydano łącznie 6 zgód na refundację produktów UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 dla 4 pacjentów ze wskazaniem cytrulinemia, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła 70 598,08 zł (103 puszek i 12 opakowań). Wśród innych produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego ww. wskazaniu wymieniono: Arginine, Milupa Basic-P, Fruiti Vits, MCT Oil (szczegóły: rozdz. 2.1);
- wydano 2 zgody na refundację produktu UCD Anamix Junior dla 1 pacjenta ze wskazaniem argininobursztynuria, a kwota zgód na refundację wyniosła 80 847 zł (sprowadzono 130 puszek). Wśród innych produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego we wskazaniu argininobursztynuria wymieniono Dialamine, EAA Supplement (szczegóły: rozdz. 1.1).

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu, szacunkowa cena netto sprzedaży analizowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego wynosi w przypadku UCD Anamix Infant – 677,56 zł, UCD Anamix Junior – 621,90 zł, UCD Trio – 404,72 zł za puszkę 400 g oraz UCD Amino – 793,57 zł za opakowanie zawierające 30 saszetek, każda po 6,6 g.

W okresie styczeń – grudzień 2023 r. wydano łącznie **24 zgody na refundację** produktów UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 **dla 13 pacjentów** w analizowanych wskazaniach, a **łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 406 tys. zł.**

Kwota zgód na refundację produktu UCD Anamix Infant w 2023 roku wyniosła:

- We wskazaniu: deficyt transkarbamylazy ornitynowej - 54 204,80 zł (80 puszek po 400 g)
- We wskazaniu: deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 - 20 326,80 zł (30 puszek po 400 g)
- We wskazaniu: cytrulinemia - 29 812,64 zł (44 puszek po 400 g)

**Łączna kwota zgód na refundację produktu UCD Anamix Infant w 2023 roku wyniosła 104 344,24 zł.**

Kwota zgód na refundację produktu UCD Anamix Junior w 2023 roku wyniosła:

- We wskazaniu: deficyt transkarbamylazy ornitynowej - 158 584,50 zł (255 puszek po 400 g)
- We wskazaniu: cytrulinemia - 21 144,60 zł (34 puszek po 400 g)
- We wskazaniu: argininobursztynuria - 80 847 zł (130 puszek po 400 g)

**Łączna kwota zgód na refundację produktu UCD Anamix Junior w 2023 roku wyniosła 260 576,10 zł.**

Kwota zgód na refundację produktu UCD Amino 5 w 2023 roku wyniosła:

- We wskazaniu: deficyt transkarbamylazy ornitynowej - 21 426,39 zł (27 opakowań po 30 saszetek)
- We wskazaniu: cytrulinemia - 9 522,84 zł (12 opakowań po 30 saszetek)

**Łączna kwota zgód na refundację produktu UCD Amino 5 w 2023 roku wyniosła 30 949,23 zł.**

Kwota zgód na refundację produktu UCD Trio w 2023 roku wyniosła:

- We wskazaniu: cytrulinemia - 10 118 zł (25 puszek po 400 g)

**Łączna kwota zgód na refundację produktu UCD Trio w 2023 roku wyniosła 10 118 zł.**

Łączna kwota zgód na refundację produktów UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5 we wskazaniu deficyt transkarbamylazy ornitynowej wyniosła **234 215,69 zł.**

Łączna kwota zgód na refundację produktu UCD Anamix Infant we wskazaniu deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 wyniosła **20 326,80 zł.**

Łączna kwota zgód na refundację produktów UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5, UCD Trio we wskazaniu cytrulinemia wyniosła **70 598,08 zł**.

Łączna kwota zgód na refundację produktu UCD Anamix Junior we wskazaniu argininobursztynuria wyniosła **80 847 zł**.

Z uwagi na fakt, że dzienna dawka produktów UCD nie została ustalona, postępowanie dietetyczne, w każdym z ocenianych wskazań jest indywidualne, a dawkowanie poszczególnych produktów UCD jest zależne od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta, nie jest możliwe wskazanie prognozy wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Należy również zaznaczyć, że do kodów ICD-10 E72.0 i E72.2 przypisana jest większa liczba jednostek chorobowych niż w analizowanych wskazaniach, a zatem nie jest możliwe wnioskowanie o liczbie pacjentów w omawianych wskazaniach na podstawie danych NFZ. Ponadto, należy mieć na uwadze fakt, że pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego korzystają także z mieszanek aminokwasów innych producentów. Co więcej, opinie przekazane przez ekspertów nie pozwalają na precyzyjne określenie ilości pacjentów, u których oceniane technologie byłyby stosowane po objęciu ich refundacją w ramach importu docelowego.

Z wymienionych wyżej względów, na podstawie danych przekazanych w zleceniu MZ, poglądowo oszacowano średnią liczbę opakowań produktów UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 przypadającą na jednego pacjenta rocznie oraz średni roczny koszt stosowania ww. produktów u jednego pacjenta w danym wskazaniu. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Średni koszt stosowania produktów UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5, UCD Trio oraz liczba opakowań przypadająca na jednego pacjenta na podstawie danych udostępnionych przez MZ (dotyczy danych z okresu od stycznia – grudzień 2023).**

Wskazanie	Produkt	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań	Średnia liczba opakowań przypadająca na pacjenta rocznie	Średni koszt roczny terapii jednego pacjenta [zł]
deficyt transkarbamyłazy ornitynowej	UCD Anamix Infant	1	80	80	54 204,80
	UCD Anamix Junior	5	255	51	31 716,90
	UCD Amino 5	1	27	27	21 426,39
	<b>Razem</b>	<b>7</b>	<b>362</b>	-	-
deficyt syntazy karbamylofosforanu 1	UCD Anamix Infant	1	30	30	20 326,80
cytrulinemia	UCD Anamix Infant	1	44	44	29 812,64
	UCD Anamix Junior	1	34	34	21 144,60
	UCD Amino 5	1	12	12	9 522,84
	UCD Trio	1	25	25	10 118,00
	<b>Razem</b>	<b>4</b>	<b>115</b>	-	-
argininobursztynuria	UCD Anamix Junior	1	130	130	80 847,00
<b>Razem</b>		<b>13</b>	<b>637</b>	-	-

## 7. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

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 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.20.2020<sup>6</sup> (nr zlecenia w BIP 263/2020). Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2021 z dnia 4 stycznia 2021 r.<sup>7</sup> oraz pozytywną Rekomendację Prezesa AOTMiT nr 2/2021 z dnia 15 stycznia 2021 r.<sup>8</sup> w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka, cytrulinemia typu I.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- zwrócono się także z prośbą o przekazanie opinii w powyższej sprawie do ekspertów klinicznych.

Dodatkowo, oprócz wymienionych powyżej wskazań, MZ zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację ocenianej technologii we wskazaniu niewymienionym w poprzednim zleceniu MZ, tj. argininobursztynuria oraz cytrulinemia (poprzednie zlecenie obejmowało tylko cytrulinemię typu I).

### Rekomendacje kliniczne

W dniu 21.02.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dot. wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT dot. UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5 z roku 2020 (OT.4311.20.2020) dla wskazań: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 oraz odnalezienie wytycznych dla nowych wskazań wymienionych w zleceniu MZ tj. argininobursztynuria oraz cytrulinemia (poprzednie zlecenie obejmowało tylko cytrulinemię typu I).

Zidentyfikowano 8 dokumentów dotyczących praktyki klinicznej ww. wskazań. Zgodnie ze zidentyfikowanymi rekomendacjami leczenie poszczególnych zaburzeń cyklu mocznikowego (OTCD, CPS1D, argininobursztynurii i cytrulinemii) jest podobne. Stosuje się tzw. „zmiatacze” amoniaku, czyli np.: benzoesan sodu i fenylomaślan sodu oraz półprodukty cyklu mocznikowego: L-argininę lub L-cytrulinę (BIMDG 2017a, BIMDG 2018, Haberle 2019, Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019, Dobrzańska 2020, PCRRT 2020, PNDS 2021).

W wytycznych Haberle 2019 w przypadku argininobursztynurii nie zaleca się suplementacji dużymi dawkami L-argininy ze względu na powikłania neurologiczne i wątrobowe. Zaleca się natomiast stosowanie L-argininy w długotrwałym leczeniu ASL-D w tych samych dawkach, co w przypadku innych zaburzeń cyklu mocznikowego w połączeniu ze zmiataczami azotu. Przy zaburzeniach cyklu mocznikowego ważna jest kontrolowana dieta niskobiałkowa (Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019, Haberle 2019, Dobrzańska 2020, PNDS 2021 Bélanger-Quintana 2022).

Rekomendowane jest również rozważenie suplementacji aminokwasami egzogennymi (Haberle 2019, Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019, PNDS 2021). Autorzy wytycznych Haberle 2019 w ramach leczenia zalecają rozważenie suplementacji aminokwasami egzogennymi, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi, jeśli tolerancja na naturalne białka jest bardzo niska i/lub gdy pacjent otrzymuje fenylomaślan sodu. W „Zaleceniach dietetycznych w pediatrii” (2019) wskazuje się, iż można zastąpić połowę białka naturalnego mieszaniną aminokwasów niezbędnych. Wytyczne francuskie PNDS 2021 wskazują na możliwość suplementacji EAA, jednocześnie zaznaczają, iż stosowanie tych mieszanin stanowi integralną część zaleceń lekarskich, a dawkowanie należy dostosowywać indywidualnie.

W ciężkim przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego zalecane jest rozważenie transplantacji wątroby (Haberle 2019, Dobrzańska 2020, PNDS 2021).

<sup>6</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/263/RPT/OT.4311.20.2020\\_UCD.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/263/RPT/OT.4311.20.2020_UCD.pdf) (dostęp: 19.02.2024 r.)

<sup>7</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/263/SRP/U\\_1\\_6\\_04012021\\_s\\_2\\_UCD%20Trio\\_import\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/263/SRP/U_1_6_04012021_s_2_UCD%20Trio_import_REOPTR.pdf) (dostęp: 19.02.2024 r.)

<sup>8</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/263/REK/2\\_2021\\_UCD%20.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/263/REK/2_2021_UCD%20.pdf) (dostęp: 19.02.2024 r.)

W żadnych z odnalezionych wytycznych nie wskazano rekomendacji dotyczących ocenianych technologii. W polskiej publikacji „Zlecenia dietetyczne w pediatrii” z 2019 r., wśród mieszanek aminokwasów niezbędnych wymieniane są Cyclinex-1 (Abbott), Cyclinex-2 (Abbott), EAA suplement (Vitaflor), Essential Aminoacid Mix (Nutricia), WND-1 (Mead Johnson), WND-2 (Mead Johnson).

### Wskazanie dowodów naukowych

W dniach 19-20 lutego 2024 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library:

- aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania śsspz UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5 we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 04.12.2020 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.20.2020;
- przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania śsspz UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5 we wskazaniach: cytrulinemia i argininobursztynuria.

Do analizy włączono jedno badanie wielośrodkowe Posset 2020, którego celem była ocena wpływu długoterminowego leczenia oraz postępowania dietetycznego na antropometryczne punkty końcowe (wzrost, wagę, i jeśli dostępne, obwód głowy) u pacjentów z UCD na podstawie danych amerykańskiego UCDC i europejskiego E-IMD. Do badania włączono 307 pacjentów z UCD, w tym 82 mężczyzn z OTC-D, 76 kobiet z OTC-D, 78 pacjentów z ASS1-D oraz 71 pacjentów z ASL-D. W badaniu nie uczestniczyli pacjenci z CPS1D. Uzupełniono także opis wyników badania Molema 2019 o wyniki dla pacjentów z cytrulinemią oraz argininobursztynurią, a także opis wyników badania Adam 2013 o wyniki dla pacjentów z argininobursztynurią.

Wyniki badania Posset 2020 wykazały, że parametry antropometryczne pacjentów z UCD przy urodzeniu (oznaczone w ciągu 2 pierwszych tygodni życia) mieszczą się w prawidłowym zakresie. Dodatkowo wyniki analizy wskazują, że zarówno choroba (mOTC-D, fOTC-D, ASS1-D, ASL-D), jak i płeć nie miały istotnego wpływu na masę urodzeniową, długość ciała oraz obwód głowy przy urodzeniu. Nieleczone osoby bezobjawowe wykazywały prawidłowy rozwój antropometryczny (wzrost i waga). Zarówno konkretna choroba jak i wiek nie miały wpływu na przyrost masy ciała po urodzeniu oraz wzrost liniowy. Podobnie u pacjentów objawowych leczonych zachowawczo, zarówno wiek, w którym wystąpiły objawy choroby, konkretna choroba, jak i wiek pacjenta nie miały wpływu na przyrost masy ciała w okresie obserwacji, co wskazuje, że obecne leczenie zachowawcze nie wpływa negatywnie na przyrost masy ciała u pacjentów objawowych. Wykazano natomiast, że u pacjentów objawowych otrzymujących leczenie zachowawcze występuje ryzyko opóźnienia wzrastania po urodzeniu. Opóźnione tempo wzrastania nie było związane z konkretną chorobą, podczas gdy wiek, w którym wystąpiły objawy choroby ( $p = 0,03$ ; LME ANOVA), wiek pacjenta ( $p < 0,001$ ; LME ANOVA) oraz interakcja pomiędzy początkiem choroby a wiekiem ( $p < 0,001$ ; LME ANOVA) miały istotny wpływ na wzrost, co wskazuje, że szczególnie u pacjentów z wczesnym początkiem którejkolwiek choroby (w okresie noworodkowym, tj. w ciągu pierwszych 28 dni życia) występowało opóźnienie wzrastania po urodzeniu. W konsekwencji BMI wzrastał wraz z czasem u pacjentów z wczesnym początkiem choroby, ale nie u osób, u których objawy choroby wystąpiły po okresie noworodkowym, na co wskazuje istotna interakcja pomiędzy początkiem choroby a wiekiem ( $p = 0,02$ ; LME ANOVA). Co istotne, opóźnienie wzrastania po urodzeniu u pacjentów objawowych z UCD nie jest związane z dietą ograniczającą podaż białka. W związku z powyższym, przeanalizowano czy stężenie BCAA (L-walina, L-leucyna, L-izoleucyna) może przyczynić się do zaburzenia wzrastania u pacjentów objawowych stosujących lub nie stosujących diety z ograniczeniem białka. Wykazano, że pacjenci objawowi z UCD mają obniżone, lecz mieszczące się w granicach normy, stężenia BCAA w osoczu. Należy zaznaczyć, że chociaż pacjenci stosujący dietę z ograniczeniem podaży białka otrzymywali wyższe dawki suplementów EAA ( $p = 0,03$ ;  $t$ -test), stężenia L-waliny, L-leucyny i L-izoleucyny w osoczu nie różniły się między grupami. Podobnie średnie wartości stężenia L-argininy nie różniły się między grupami i mieściły się w zakresie referencyjnym. Warto zaznaczyć, że 65% ( $n = 15/23$ ) osób stosujących dietę z ograniczeniem białka i 59% ( $n = 13/22$ ) osób, które nie stosowały diety z ograniczeniem białka otrzymywało (przynajmniej tymczasowo) suplementację L-argininy w okresie obserwacji. Zastosowanie zmiataczy wykazywało podobny rozkład między grupami. Wyniki analizy wydają się sugerować, że przeszczepienie wątroby pozwala zahamować zaburzenia wzrastania pacjentów objawowych z UCD. Co więcej, po przeszczepieniu wątroby wzrosły stężenia BCAA w osoczu od wartości znajdujących się przy dolnych granicach zakresów referencyjnych przed LTx, do wartości mieszczących się w drugiej połowie zakresów referencyjnych [L-walina ( $p = 0,001$ ;  $t$ -test), L-leucyna ( $p = 0,048$ ;  $t$ -test), L-izoleucyna ( $p = 0,001$ ;  $t$ -test)].

W badaniu Molema 2019 zebrano wyniki dotyczące pacjentów chorujących na zaburzenia cyklu mocznikowego pochodzące z E-IMD w celu porównania stosowanego leczenia i suplementacji z obowiązującymi wytycznymi

oraz oceny stężeń aminokwasów w osoczu u pacjentów stosujących różne terapie. U objawowych pacjentów z ASS-D i ASL-D, którzy przyjmowali AAM, przepisywany przez lekarza poziom naturalnego białka był poniżej zalecanego dziennego spożycia białka (RDA). Średnio, ilość przepisanej przez lekarza syntetycznego białka w podgrupie pacjentów z ASS-D i ASL-D stanowiła 31% całkowitej ilości przepisanej białka (SD  $\pm 18,2$ ). Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazały, że u pacjentów z ASL-D i ASS-D, zastosowanie AAM nie miało wpływu na stężenia rozgałęzionych aminokwasów w osoczu (L-walina, L-izoleucyna, L-leucyna, L-arginina).

Badanie Adam 2013 nie zbierało danych dotyczących wyników zdrowotnych pacjentów, a jego celem było jedynie opisanie i porównanie postępowania dietetycznego w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego u dzieci i dorosłych w różnych krajach. Przedstawione wyniki wskazują, iż w okresie 2 lat przed rozpoczęciem badania 174 spośród 464 (38%) pacjentów uczestniczących w badaniu miało przepisane mieszanki aminokwasów (EAA), w tym 22 z 80 (28%) pacjentów z ASA.

Nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanych produktów.

### Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac uzyskano 2 opinie eksperckie od [REDACTED]

(Ekspert 1)

oraz dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultant Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej, w zakresie wielkości populacji oraz leczenia pacjentów z deficytem OTC, deficytem CPS1, cytrulinemią i argininobursztynurią, a także zastosowania produktów UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 w procesie leczenia ww. chorób.

W opinii Eksperta 1 obecna liczba chorych w Polsce z deficytem transkarbamyazy ornitynowej w populacji pediatrycznej wynosi 6 osób (+5 po przeszczepie wątroby) natomiast w populacji osób dorosłych 13. Pozostałe wskazania dotyczą tylko populacji pediatrycznej i wynoszą odpowiednio: w przypadku deficytu syntazy karbamylofosforanu 1 – jedna osoba (+1 po przeszczepie wątroby), cytrulinemii – 4 osoby, natomiast w przypadku argininobursztynurii – 5 osób. Według Eksperta liczba nowych zachorowań dla wskazań: deficytu syntazy karbamylofosforanu 1, cytrulinemii i argininobursztynurii wynosi  $<1$ /rok, natomiast dla rozpoznania deficytu transkarbamyazy ornitynowej wynosi  $<4$ /rok. Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego wynosi w populacji pediatrycznej: 100% w przypadku osób z OTCD i cytrulinemią, 50% u osób z CPS1D i 80% u osób z argininobursztynurią. Według eksperta technologia byłaby stosowana u 70% dorosłych z OTCD. Ekspert 1 wskazuje, że ww. dane są danymi IP-CZD. Według Eksperta istotnymi klinicznie punktami końcowymi w przypadku OTCD, CPS1 i cytrulinemii są ciężka niepełnosprawność intelektualna i fizyczna, zależność od osób trzecich i zgon, natomiast w przypadku argininobursztynurii niepełnosprawność intelektualna, zależność od osób trzecich i zgon. We wszystkich analizowanych wskazaniach jako minimalną różnicę odczuwalną przez chorego ekspert wskazuje na brak różnicy odczuwalnej przez chorego lub lekką niepełnosprawność. Aktualnie stosowane technologie medyczne w ocenianych wskazaniach to dieta niskobiałkowa, suplementacja preparatu aminokwasowego lub pojedynczych aminokwasów (cytrulina), leki (np. benzoesan sodu) oraz przeszczep wątroby, przy czym najtańszą technologią w analizowanych wskazaniach jest dieta niskobiałkowa a najskuteczniejszą przeszczep wątroby. W opinii Eksperta 1 problemy związane ze stosowaniem z aktualnie dostępnych opcji leczenia to długi czas oczekiwania na preparaty z importu docelowego, ograniczona ilość preparatów na rynku oraz skutki uboczne, nietolerancja i wysoka cena dostępnych leków w aptece (np. benzoesan sodu, fenylomaślan sodu). Według Eksperta nie ma potencjalnych problemów oraz możliwości nadużyć i niewłaściwego zastosowania ocenianej technologii po objęciu jej refundacją. Ekspert wskazuje, że grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianych technologii to niemowlęta oraz kobiety w ciąży. Natomiast jako grupę osób, które nie skorzystają z ocenianej technologii, Ekspert wskazuje osoby, które nie będą tolerowały smaku produktów. Ekspert zgłosił konflikt interesów w obszarze wykonywania zajęć zarobkowych na podstawie umowy zlecenie na rzecz firm Nutricia i Vitaflor w zakresie prowadzenia wykładów na konferencjach, szkoleń, tworzenia artykułów oraz materiałów edukacyjnych (ulotki).

Konsultant Krajowy wskazał na brak ogólnopolskiego rejestru osób z UCD, nie wskazał danych dotyczących liczby nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce oraz odsetka osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana. Konsultant krajowy obecną liczbę chorych oszacował na kilka w przypadku deficytu CPS1, kilkanaście w przypadku cytrulinemii i argininobursztynurii oraz kilkadziesiąt w przypadku deficytu OTC. Według Konsultanta Krajowego istotnymi klinicznymi punktami końcowymi we wszystkich wskazaniach są: przeżycie, redukcja epizodów hiperamonemii oraz prawidłowy rozwój intelektualny. W opinii Konsultanta Krajowego problemy związane ze stosowaniem z aktualnie dostępnych opcji leczenia to uciążliwość procedury sprowadzania preparatu na wniosek o import docelowy, ryzyko przerwy w utrzymaniu ciągłości zalecanego leczenia dietetycznego oraz brak poradnictwa dietetycznego (kluczowo ważnego we wrodzonych wadach metabolizmu takich jak np. zaburzenia cyklu mocznikowego) w ramach NFZ. W opinii KK nie ma potencjalnych problemów



oraz możliwości nadużyć ocenianej technologii po objęciu jej refundacją a technologie te są już od dawna z powodzeniem stosowane u pacjentów pediatrycznych i dorosłych i są uznawane za skuteczne. Dany rodzaj preparatu jest stosowany według wskazań, dotyczy to m.in. wieku pacjenta. Według KK istnieje ryzyko nadmiernego stosowania śsspż tzn. ze zbyt dużym udziałem ekwiwalentów białka, co łącznie ze stosowaniem dużych dawek leków wiążących amoniak, może doprowadzić do katabolizmu endogennego białka i wówczas leczenie będzie nieskuteczne.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w okresie styczeń – grudzień 2023 r. wydano łącznie 24 zgody na refundację produktów UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5 dla 13 pacjentów ze wskazaniami deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, argininobursztynuria oraz cytrulinemia. wynosi w przypadku UCD Anamix Infant – 677,56 zł, UCD Anamix Junior – 621,90 zł, UCD Trio – 404,72 zł za puszkę 400 g oraz UCD Amino – 793,57 zł za opakowanie zawierające 30 saşetek, kaźda po 6,6 g.

Z uwagi na fakt, że dzienna dawka produktów UCD nie została ustalona, postępowanie dietetyczne, w kaźdym z ocenianych wskazań jest indywidualne, a dawkowanie poszczególnych produktów UCD jest zależne od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta, nie jest możliwe wskazanie prognozy wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Należy również zaznaczyć, że do kodów ICD-10 E72.0 i E72.2 przypisana jest większa liczba jednostek chorobowych niż w analizowanych wskazaniach, a zatem nie jest możliwe wnioskowanie o liczbie pacjentów w omawianych wskazaniach na podstawie danych NFZ. Ponadto, należy mieć na uwadze fakt, że pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego korzystają także z mieszanek aminokwasów innych producentów. Co więcej, opinie przekazane przez ekspertów nie pozwalają na precyzyjne określenie ilości pacjentów, u których oceniane technologie byłyby stosowane po objęciu ich refundacją w ramach importu docelowego

Z wymienionych wyżej względów, na podstawie danych przekazanych w zleceniu MZ, poglądowo oszacowano średnią liczbę opakowań produktów UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 przypadającą na jednego pacjenta rocznie oraz średni roczny koszt stosowania ww. produktów u jednego pacjenta w danym wskazaniu.

## 8. Źródła

Badania pierwotne	
<b>Adam 2013</b>	Adam S, Almeida M, F, Assoun M, et al., Dietary management of urea cycle disorders: European practice, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> , 2013.
<b>Molema 2019</b>	Molema F, Gleich F, Burgard P, et al. Evaluation of dietary treatment and amino acid supplementation in organic acidurias and urea-cycle disorders: On the basis of information from a European multicenter registry. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2019;1–14.
<b>Posset 2020</b>	Posset R, Garbade SF, Gleich F, Gropman AL, de Lonlay P, Hoffmann GF, Garcia-Cazorla A, Nagamani SCS, Baumgartner MR, Schulze A, Dobbelaere D, Yudkoff M, Kölker S, Zielonka M; Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC); European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD). Long-term effects of medical management on growth and weight in individuals with urea cycle disorders. <i>Sci Rep.</i> 2020 Jul 20;10(1):11948. doi: 10.1038/s41598-020-67496-3. PMID: 32686765; PMCID: PMC7371674.
Rekomendacje kliniczne	
<b>BIMDG 2017a</b>	British Inherited Metabolic Disease Group. Hyperammonaemia:urea cycle disorders –Citrullinaemia and Argininosuccinic aciduria. <a href="https://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-UCD2-v4_399113_09092016.pdf">https://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-UCD2-v4_399113_09092016.pdf</a> (data dostępu: 23.02.2024 r.)
<b>BIMDG 2018</b>	British Inherited Metabolic Disease Group. Adult emergency management Urea cycle defects. 2018 <a href="https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ADULT_UCD-rev_2015_422170_09012016.pdf">https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ADULT_UCD-rev_2015_422170_09012016.pdf</a> (data dostępu: 23.02.2024 r.)
<b>Häberle 2019</b>	Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2019;42: 1192–1230.
<b>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019</b>	Albrecht P., Pituch-Zdanowska A., Bandura A., Wianecka A., Wybrane wrodzone wady metabolizmu (2019) w: Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych. <a href="https://www.dietywpedii.pl/">https://www.dietywpedii.pl/</a> <a href="https://www.dietywpedii.pl/plik/wybrane-wrodzone-wady-metabolizmu">https://www.dietywpedii.pl/plik/wybrane-wrodzone-wady-metabolizmu</a> (data dostępu: 23.02.2024 r.)
<b>Dobrzańska 2020</b>	Dobrzańska A., Obrycki Ł., Socha P. Choroby rzadkie. Standardy medyczne. Warszawa; 2020
<b>PCRRT 2020</b>	Raina R, Bedoyan JK, Lichter- Konecki U et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy. <i>Nat Rev Nephrol.</i> 2020 Aug;16(8):471-482.
<b>PNDS 2021</b>	Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Déficits du cycle de l'urée, Avril 2021, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/pnds_ucd_vf.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/pnds_ucd_vf.pdf</a> (data dostępu 27.02.2024r.)
<b>Bélanger-Quintana 2022</b>	Belanger-Quintana A. et al., Recommendations for the Diagnosis and Therapeutic Management of Hyperammonaemia in Paediatric and Adult Patients, <i>Nutrients</i> 2022, <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9269083">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9269083</a> (data dostępu: 23.02.2024 r.)
Pozostałe publikacje	
<b>Lipiński 2021</b>	Lipiński P., Ciara E., Ehmke vel Emczyńska-Seliga E., Jankowska I., Deficyt cytrynu – patogenezą, obraz kliniczny i biochemiczny, diagnostyka, leczenie; <i>Postępy Biochemii</i> 67 (2) 2021, s. 157-162.
<b>Nagamani 2012</b>	Nagamani SCS, Erez A, Lee B. Argininosuccinate Lyase Deficiency. 2011 Feb 3 [Updated 2019 Mar 28]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. <i>GeneReviews®</i> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
<b>Nagamani 2019</b>	Nagamani SC, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. <i>Genet Med.</i> 2012 May;14(5):501-7. doi: 10.1038/gim.2011.1. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22241104; PMCID: PMC3709024.
<b>Orphanet</b>	<a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=459">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=459</a> (data dostępu: 20.02.2024 r.)
<b>Orphanet</b>	<a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=762">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=762</a> (data dostępu: 20.02.2024 r.)
<b>Raport nr OT.4311.20.2020</b>	AOTMiT UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5 we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka, cytrulinemia typu. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację Nr: OT.4311.20.2020 Data ukończenia: 31 grudnia 2020 r. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/263/RPT/OT.4311.20.2020_UCD.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/263/RPT/OT.4311.20.2020_UCD.pdf</a> (dostęp: 19.02.2024 r.)
<b>UCD Anamix Infant</b>	<a href="https://www.nutriciametabolics.com/shop/ProductDetails-UCDAnamixInfant.pdf">https://www.nutriciametabolics.com/shop/ProductDetails-UCDAnamixInfant.pdf</a> (dostęp: 19.02.2024 r.)

<b>UCD Anamix Junior</b>	<a href="https://www.nutriciametabolics.com/wp-content/uploads/2023/06/ProductDetails-UCDAnamixJunior.pdf">https://www.nutriciametabolics.com/wp-content/uploads/2023/06/ProductDetails-UCDAnamixJunior.pdf</a> (dostęp: 19.02.2024 r.)
<b>UCD Trio</b>	<a href="https://www.vitaflousa.com/sites/g/files/lpfasj266/files/2020-06/UCD%20trio_datasheet.pdf">https://www.vitaflousa.com/sites/g/files/lpfasj266/files/2020-06/UCD%20trio_datasheet.pdf</a> (dostęp: 19.02.2024 r.)
<b>UCD Amino 5</b>	<a href="https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/ucd_amino5_app.pdf">https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/ucd_amino5_app.pdf</a> (dostęp: 19.02.2024 r.)

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu, w bazie PubMed - aktualizacja (data wyszukiwania: 19.02.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	UCD trio[Title/Abstract]	0
2	UCD Anamix Infant[Title/Abstract]	0
3	UCD Anamix Junior[Title/Abstract]	0
4	UCD Amino 5[Title/Abstract]	0
5	protein substitute[Title/Abstract]	143
6	dietary management of urea cycle disorders[Title/Abstract]	90
7	protein equivalent[Title/Abstract]	351
8	medical food[Title/Abstract]	349
9	amino acid supplementation[Title/Abstract]	877
10	nutritional management[Title/Abstract]	286
11	(((((("UCD"[All Fields] AND "trio"[Title/Abstract]) OR ("UCD"[All Fields] AND "anamix infant"[Title/Abstract]) OR ("UCD"[All Fields] AND "Anamix"[All Fields] AND "Junior"[Title/Abstract]) OR ("UCD"[All Fields] AND "amino 5"[Title/Abstract]) OR (protein substitute[Title/Abstract]) OR (dietary management of urea cycle disorders[Title/Abstract]) OR (protein equivalent[Title/Abstract]) OR (medical food[Title/Abstract]) OR (amino acid supplementation[Title/Abstract]) OR (nutritional management[Title/Abstract])	4 621
12	Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[MeSH Terms]	988
13	Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[Title/Abstract]	2
14	Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency[Title/Abstract]	62
15	Ornithine Transcarbamylase Deficiency Disease[Title/Abstract]	1
16	Deficiency Disease, Ornithine Carbamoyltransferase[Title/Abstract]	88
17	Deficiency Disease, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract]	848
18	Ornithine Transcarbamylase Deficiency[Title/Abstract]	742
19	Deficiencies, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract]	1,03
20	Deficiency, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract]	9
21	Ornithine Transcarbamylase Deficiencies[Title/Abstract]	5
22	Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Hyperammonemia Due To[Title/Abstract]	19
23	OTC Deficiency[Title/Abstract]	369
24	Deficiencies, OTC[Title/Abstract]	628
25	Deficiency, OTC[Title/Abstract]	22
26	OTC Deficiencies[Title/Abstract]	4
27	((((((((Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[MeSH Terms]) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[Title/Abstract]) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiency Disease[Title/Abstract]) OR (Deficiency Disease, Ornithine Carbamoyltransferase[Title/Abstract]) OR (Deficiency Disease, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract]) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Deficiencies, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract]) OR (Deficiency, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract]) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiencies[Title/Abstract]) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Hyperammonemia Due To[Title/Abstract]) OR (OTC Deficiency[Title/Abstract]) OR (Deficiencies, OTC[Title/Abstract]) OR (Deficiency, OTC[Title/Abstract]) OR (OTC Deficiencies[Title/Abstract])	1 457

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
28		
29		
30	Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease[MeSH Terms]	131
31	Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease[Title/Abstract]	41
32	Carbamyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
33	Carbamyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
34	Carbamoyl Phosphate Synthase (Ammonia) Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
35	Carbamoyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
36	Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
37	Carbamyl Phosphate Synthetase Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
38	Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract]	1
39	Carbamyl-Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
40	Carbamyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
41	Carbamoyl-Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
42	Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
43	Carbamoylphosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
44	Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency[Title/Abstract]	28
45	Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency, Hyperammonemia Due To[Title/Abstract]	1
46	Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency[Title/Abstract]	5
47	CPS I Deficiency[Title/Abstract]	11
48	CPS I Deficiencies[Title/Abstract]	0
49	Carbamyl Phosphate Synthetase (CPS) Deficiency[Title/Abstract]	2
50	CPS 1 Deficiency[Title/Abstract]	2
51	CPS 1 Deficiencies[Title/Abstract]	12
52	Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency[Title/Abstract]	17
53	((((((((((((((((((((Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease[MeSH Terms]) OR (Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (((("carbamyl phosphate"[MeSH Terms] OR ("carbamyl"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "carbamyl phosphate"[All Fields]) AND ("ligases"[MeSH Terms] OR "ligases"[All Fields] OR "synthetase"[All Fields] OR "synthetases"[All Fields])) AND "deficiency disease"[Title/Abstract])) OR (((("carbamyl phosphate"[MeSH Terms] OR ("carbamyl"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "carbamyl phosphate"[All Fields]) AND ("ligases"[MeSH Terms] OR "ligases"[All Fields] OR "synthetase"[All Fields] OR "synthetases"[All Fields])) AND "deficiency disease"[Title/Abstract])) OR (((("carbamoyl phosphate synthase ammonia"[MeSH Terms] OR "carbamoyl phosphate synthase ammonia"[All Fields] OR ("carbamoyl"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields] AND "synthase"[All Fields] AND "ammonia"[All Fields]) OR "carbamoyl phosphate synthase ammonia"[All Fields] OR ("carbamoyl"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields] AND "synthase"[All Fields] AND "ammonia"[All Fields]) OR "carbamoyl phosphate synthase ammonia"[All Fields]) AND "deficiency disease"[Title/Abstract])) OR (((("carbamoyl phosphate synthase ammonia"[MeSH Terms] OR ("carbamoyl phosphate"[All Fields] AND "synthase"[All Fields] AND "ammonia"[All Fields]) OR "carbamoyl phosphate synthase ammonia"[All Fields] OR "carbamoyl phosphate synthetase i"[All Fields]) AND "deficiency disease"[Title/Abstract])) OR (((("carbamyl phosphate"[MeSH Terms] OR ("carbamyl"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "carbamyl phosphate"[All Fields]) AND ("ligases"[MeSH Terms] OR "ligases"[All Fields] OR "synthetase"[All Fields] OR "synthetases"[All Fields])) AND "deficiency disease"[Title/Abstract])) OR (Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (((("carbamyl phosphate"[MeSH Terms] OR ("carbamyl"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "carbamyl phosphate"[All Fields]) AND "synthetase 1 deficiency disease"[Title/Abstract])) OR ("Carbamyl"[All Fields] AND "phosphate synthetase 1 deficiency disease"[Title/Abstract])) OR (((("carbamyl phosphate"[MeSH Terms] OR ("carbamyl"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "carbamyl phosphate"[All Fields]) OR ("carbamoyl"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "carbamoyl phosphate"[All Fields]) AND ("nitric oxide synthase"[MeSH Terms] OR ("nitric"[All Fields] AND "oxide"[All Fields] AND "synthase"[All Fields]) OR "nitric oxide synthase"[All Fields] OR "synthase"[All Fields] OR "synthase s"[All Fields] OR "synthases"[All Fields])) AND "1 deficiency disease"[Title/Abstract])) OR (((("carbamyl phosphate"[MeSH Terms] OR ("carbamyl"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR	188

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	<p>"carbamil phosphate"[All Fields] OR ("carbamoil"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "carbamoil phosphate"[All Fields] AND ("nitric oxide synthase"[MeSH Terms] OR ("nitric"[All Fields] AND "oxide"[All Fields] AND "synthase"[All Fields]) OR "nitric oxide synthase"[All Fields] OR "synthase"[All Fields] OR "synthase s"[All Fields] OR "synthases"[All Fields]) AND "1 deficiency disease"[Title/Abstract]) OR ("carbamoil phosphate synthase ammonia"[MeSH Terms] OR ("carbamoil phosphate"[All Fields] AND "synthase"[All Fields] AND "ammonia"[All Fields]) OR "carbamoil phosphate synthase ammonia"[All Fields] OR "carbamoil phosphate synthetase i"[All Fields] AND "deficiency disease"[Title/Abstract]) OR (Hyperammonemia Due to Carbamoil Phosphate Synthetase 1 Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carbamoil Phosphate Synthetase I Deficiency, Hyperammonemia Due To[Title/Abstract]) OR (Carbamoil Phosphate Synthetase 1 Deficiency[Title/Abstract]) OR (CPS I Deficiency[Title/Abstract]) OR ("comp polit stud"[Journal] OR "cps"[All Fields] AND "i deficiencies"[Title/Abstract]) OR (Carbamil Phosphate Synthetase (CPS) Deficiency[Title/Abstract]) OR (CPS 1 Deficiency[Title/Abstract]) OR (CPS 1 Deficiencies[Title/Abstract]) OR (Carbamoil Phosphate Synthetase I Deficiency[Title/Abstract])</p>	
54	<p>((((((((((((((((((Ornithine Carbamoiltransferase Deficiency Disease[MeSH Terms] OR (Ornithine Carbamoiltransferase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Ornithine Carbamoiltransferase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Ornithine Transcarbamoilase Deficiency Disease[Title/Abstract]) OR (Deficiency Disease, Ornithine Carbamoiltransferase[Title/Abstract]) OR (Deficiency Disease, Ornithine Transcarbamoilase[Title/Abstract]) OR (Ornithine Transcarbamoilase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Deficiencies, Ornithine Transcarbamoilase[Title/Abstract]) OR (Deficiency, Ornithine Transcarbamoilase[Title/Abstract]) OR (Ornithine Transcarbamoilase Deficiencies[Title/Abstract]) OR (Ornithine Transcarbamoilase Deficiency, Hyperammonemia Due To[Title/Abstract]) OR (OTC Deficiency[Title/Abstract]) OR (Deficiencies, OTC[Title/Abstract]) OR (Deficiency, OTC[Title/Abstract]) OR (OTC Deficiencies[Title/Abstract]) OR (((((((((((((((((((Carbamoil-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[MeSH Terms] OR (Carbamoil-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract]) OR ("carbamil phosphate"[MeSH Terms] OR ("carbamoil"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "carbamil phosphate"[All Fields] AND ("ligases"[MeSH Terms] OR "ligases"[All Fields] OR "synthetase"[All Fields] OR "synthetases"[All Fields]) AND "deficiency disease"[Title/Abstract]) OR ("carbamil phosphate"[MeSH Terms] OR ("carbamoil"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "carbamil phosphate"[All Fields] AND ("ligases"[MeSH Terms] OR "ligases"[All Fields] OR "synthetase"[All Fields] OR "synthetases"[All Fields]) AND "deficiency disease"[Title/Abstract]) OR ("carbamoil phosphate synthase ammonia"[MeSH Terms] OR ("carbamoil phosphate"[All Fields] AND "synthase"[All Fields] AND "ammonia"[All Fields]) OR "carbamoil phosphate synthase ammonia"[All Fields] OR ("carbamoil"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields] AND "synthase"[All Fields] AND "ammonia"[All Fields]) OR "carbamoil phosphate synthase ammonia"[All Fields] AND "deficiency disease"[Title/Abstract]) OR ("carbamoil phosphate synthase ammonia"[MeSH Terms] OR ("carbamoil phosphate"[All Fields] AND "synthase"[All Fields] AND "ammonia"[All Fields]) OR "carbamoil phosphate synthase ammonia"[All Fields] AND "deficiency disease"[Title/Abstract]) OR ("carbamoil phosphate synthase ammonia"[MeSH Terms] OR ("carbamoil phosphate"[All Fields] AND "synthase"[All Fields] AND "ammonia"[All Fields]) OR "carbamoil phosphate synthase ammonia"[All Fields] AND "deficiency disease"[Title/Abstract]) OR ("carbamoil phosphate synthetase i"[All Fields] AND "deficiency disease"[Title/Abstract]) OR ("carbamoil phosphate"[MeSH Terms] OR ("carbamoil"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "carbamil phosphate"[All Fields] AND "synthetase 1 deficiency disease"[Title/Abstract]) OR ("Carbamoil"[All Fields] AND "phosphate synthetase 1 deficiency disease"[Title/Abstract]) OR ("carbamoil phosphate"[MeSH Terms] OR ("carbamoil"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "carbamoil phosphate"[All Fields] AND "synthetase 1 deficiency disease"[Title/Abstract]) OR ("carbamoil phosphate"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "carbamoil phosphate"[All Fields] AND ("nitric oxide synthase"[MeSH Terms] OR ("nitric"[All Fields] AND "oxide"[All Fields] AND "synthase"[All Fields]) OR "nitric oxide synthase"[All Fields] OR "synthase"[All Fields] OR "synthase s"[All Fields] OR "synthases"[All Fields]) AND "1 deficiency disease"[Title/Abstract]) OR ("carbamoil phosphate"[MeSH Terms] OR ("carbamoil"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "carbamoil phosphate"[All Fields] AND ("nitric oxide synthase"[MeSH Terms] OR ("nitric"[All Fields] AND "oxide"[All Fields] AND "synthase"[All Fields]) OR "nitric oxide synthase"[All Fields] OR "synthase"[All Fields] OR "synthase s"[All Fields] OR "synthases"[All Fields]) AND "1 deficiency disease"[Title/Abstract]) OR ("carbamoil phosphate synthase ammonia"[MeSH Terms] OR ("carbamoil phosphate"[All Fields] AND "synthase"[All Fields] AND "ammonia"[All Fields]) OR "carbamoil phosphate synthase ammonia"[All Fields] AND "deficiency disease"[Title/Abstract]) OR (Hyperammonemia Due to Carbamoil Phosphate Synthetase 1 Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carbamoil Phosphate Synthetase I Deficiency, Hyperammonemia Due To[Title/Abstract]) OR (Carbamoil Phosphate Synthetase 1 Deficiency[Title/Abstract]) OR (CPS I Deficiency[Title/Abstract]) OR ("comp polit stud"[Journal] OR "cps"[All Fields] AND "i deficiencies"[Title/Abstract]) OR (Carbamil Phosphate Synthetase (CPS) Deficiency[Title/Abstract]) OR (CPS 1 Deficiency[Title/Abstract]) OR (CPS 1 Deficiencies[Title/Abstract]) OR (Carbamoil Phosphate Synthetase I Deficiency[Title/Abstract])</p>	1,608
55	<p>((((((((((("UCD"[All Fields] AND "trio"[Title/Abstract]) OR ("UCD"[All Fields] AND "anamix infant"[Title/Abstract]) OR ("UCD"[All Fields] AND "Anamix"[All Fields] AND "Junior"[Title/Abstract]) OR ("UCD"[All Fields] AND "amino 5"[Title/Abstract]) OR (protein substitute[Title/Abstract]) OR (dietary management of urea cycle disorders[Title/Abstract]) OR (protein equivalent[Title/Abstract]) OR (medical food[Title/Abstract]) OR (amino acid supplementation[Title/Abstract]) OR (nutritional management[Title/Abstract]) AND (((((((((((((((((((Ornithine Carbamoiltransferase Deficiency Disease[MeSH</p>	36



Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	"ligases"[All Fields] OR "synthetase"[All Fields] OR "synthetases"[All Fields]) AND "deficiency disease"[Title/Abstract]) OR (("carbamoyl phosphate synthase ammonia"[MeSH Terms] OR ("carbamoyl phosphate"[All Fields] AND "synthase"[All Fields] AND "ammonia"[All Fields]) OR "carbamoyl phosphate synthase ammonia"[All Fields] OR ("carbamoyl"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields] AND "synthase"[All Fields]) AND "ammonia"[All Fields]) OR "carbamoyl phosphate synthase ammonia"[MeSH Terms] OR ("carbamoyl phosphate"[All Fields] AND "synthase"[All Fields] AND "ammonia"[All Fields]) OR "carbamoyl phosphate synthase ammonia"[All Fields] OR "carbamoyl phosphate synthetase i"[All Fields]) AND "deficiency disease"[Title/Abstract]) OR (("carbamoyl phosphate synthase ammonia"[MeSH Terms] OR ("carbamoyl phosphate"[All Fields] AND "synthase"[All Fields] AND "ammonia"[All Fields]) OR "carbamoyl phosphate synthase ammonia"[All Fields] OR "carbamoyl phosphate synthetase i"[All Fields]) AND "deficiency disease"[Title/Abstract]) OR (((("carbamyl phosphate"[MeSH Terms] OR ("carbamyl"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "ligases"[All Fields] OR "synthetase"[All Fields] OR "synthetases"[All Fields]) AND "deficiency disease"[Title/Abstract]) OR (Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract]) OR ((("carbamyl phosphate"[MeSH Terms] OR ("carbamyl"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "carbamyl phosphate"[All Fields] AND "synthetase 1 deficiency disease"[Title/Abstract]) OR ("Carbamyl"[All Fields] AND "phosphate synthetase 1 deficiency disease"[Title/Abstract]) OR (((("carbamyl phosphate"[MeSH Terms] OR ("carbamyl"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "carbamyl phosphate"[All Fields] OR ("carbamoyl"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "carbamoyl phosphate"[All Fields]) AND ("nitric oxide synthase"[MeSH Terms] OR ("nitric"[All Fields] AND "oxide"[All Fields] AND "synthase"[All Fields]) OR "nitric oxide synthase"[All Fields] OR "synthase"[All Fields] OR "synthase s"[All Fields] OR "synthases"[All Fields])) AND "1 deficiency disease"[Title/Abstract]) OR (((("carbamyl phosphate"[MeSH Terms] OR ("carbamyl"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "carbamyl phosphate"[All Fields] OR ("carbamoyl"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "carbamoyl phosphate"[All Fields]) AND ("nitric oxide synthase"[MeSH Terms] OR ("nitric"[All Fields] AND "oxide"[All Fields] AND "synthase"[All Fields]) OR "nitric oxide synthase"[All Fields] OR "synthase"[All Fields] OR "synthase s"[All Fields] OR "synthases"[All Fields])) AND "1 deficiency disease"[Title/Abstract]) OR ((("carbamoyl phosphate synthase ammonia"[MeSH Terms] OR ("carbamoyl phosphate"[All Fields] AND "synthase"[All Fields] AND "ammonia"[All Fields]) OR "carbamoyl phosphate synthase ammonia"[All Fields] OR "carbamoyl phosphate synthetase i"[All Fields]) AND "deficiency disease"[Title/Abstract]) OR (Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency, Hyperammonemia Due To[Title/Abstract]) OR (Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency[Title/Abstract]) OR (CPS I Deficiency[Title/Abstract]) OR ("comp polit stud"[Journal] OR "cps"[All Fields]) AND "i deficiencies"[Title/Abstract]) OR (Carbamyl Phosphate Synthetase (CPS) Deficiency[Title/Abstract]) OR (CPS 1 Deficiency[Title/Abstract]) OR (CPS 1 Deficiencies[Title/Abstract]) OR (Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency[Title/Abstract]))	

**Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu, w bazie Embase - aktualizacja (data wyszukiwania: 19.02.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	UCD trio.ab,kw,ti.	0
2	UCD Anamix Infant.ab,kw,ti.	0
3	UCD Anamix Junior.ab,kw,ti.	0
4	UCD Amino 5.ab,kw,ti.	0
5	protein substitute.ab,kw,ti.	222
6	dietary management of urea cycle disorders.ab,kw,ti.	4
7	nutritional management.ab,kw,ti.	4193
8	protein equivalent.ab,kw,ti.	462
9	medical food.ab,kw,ti.	577
10	amino acid supplementation.ab,kw,ti.	1019
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	6396
12	exp ornithine transcarbamylase deficiency/	1062
13	ornithine transcarbamylase deficiency.ab,kw,ti.	1016
14	Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease.ab,kw,ti.	9
15	Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency.ab,kw,ti.	67
16	Ornithine Transcarbamylase Deficiency Disease.ab,kw,ti.	2



Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
17	Deficiency Disease, Ornithine Carbamoyltransferase.ab,k,ti.	0
18	Deficiency Disease, Ornithine Transcarbamylase.ab,kw,ti.	0
19	Deficiencies, Ornithine Transcarbamylase.ab,kw,ti.	1
20	Deficiency, Ornithine Transcarbamylase.ab,kw,ti.	14
21	Ornithine Transcarbamylase Deficiencies.ab,kw,ti.	4
22	Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Hyperammonemia Due.ab,kw,ti.	0
23	OTC Deficiency.ab,kw,ti.	622
24	Deficiencies, OTC.ab,kw,ti.	0
25	Deficiency, OTC.ab,kw,ti.	63
26	OTC Deficiencies.ab,kw,ti.	6
27	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	1752
28	exp carbamoyl phosphate synthetase I deficiency/	208
29	carbamoyl phosphate synthetase I deficiency.ab,kw,ti.	21
30	Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
31	Carbamyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
32	Carbamyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
33	Carbamoyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
34	Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
35	Carbamyl Phosphate Synthetase Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
36	Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
37	Carbamyl-Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
38	Carbamyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
39	Carbamoyl-Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
40	Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
41	Carbamoylphosphate Synthetase I Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
42	Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency.ab,kw,ti.	0
43	Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency, Hyperammonemia Due To.ab,kw,ti.	0
44	Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency.ab,kw,ti.	8
45	CPS I Deficiency.ab,kw,ti.	18
46	CPS I Deficiencies.ab,kw,ti.	0
47	CPS 1 Deficiency.ab,kw,ti.	7
48	CPS 1 Deficiencies.ab,kw,ti.	0
49	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48	234
50	27 or 49	1876
51	11 and 50	16
52	limit 51 to dc=20201203-20240219	5

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu, w bazie The Cochrane Library - aktualizacja (data wyszukiwania: 19.02.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(UCD trio):ti,ab,kw	0
#2	(UCD Anamix Infant):ti,ab,kw	0

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	(UCD Anamix Juniot):ti,ab,kw	0
#4	(UCD Amino 5):ti,ab,kw	1
#5	(protein substitute):ti,ab,kw	276
#6	(dietary management of urea cycle disorders):ti,ab,kw	3
#7	(nutritional management):ti,ab,kw	3103
#8	(protein equivalent):ti,ab,kw	1892
#9	(medical food):ti,ab,kw	5453
#10	(amino acid supplementation):ti,ab,kw	1490
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	11878
#12	MeSH descriptor: [Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease] explode all trees	10
#13	(Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease):ti,ab,kw	10
#14	(Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency):ti,ab,kw	10
#15	(Ornithine Transcarbamylase Deficiency):ti,ab,kw	15
#16	(Deficiency Disease, Ornithine Carbamoyltransferase):ti,ab,kw	10
#17	(Deficiency Disease, Ornithine Transcarbamylase):ti,ab,kw	12
#18	(Ornithine Transcarbamylase Deficiency):ti,ab,kw	15
#19	(Deficiencies, Ornithine Transcarbamylase):ti,ab,kw	0
#20	(Deficiency, Ornithine Transcarbamylase):ti,ab,kw	15
#21	(Ornithine Transcarbamylase Deficiencies):ti,ab,kw	0
#22	(Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Hyperammonemia Due To):ti,ab,kw	0
#23	(OTC Deficiency):ti,ab,kw	13
#24	(Deficiencies, OTC):ti,ab,kw	0
#25	(Deficiency, OTC):ti,ab,kw	13
#26	(OTC Deficiencies):ti,ab,kw	0
#27	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26	23
#28	MeSH descriptor: [Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease] explode all trees	1
#29	(Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease):ti,ab,kw	1
#30	(Carbamyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
#31	(Carbamyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
#32	(Carbamoyl Phosphate Synthase (Ammonia) Deficiency Disease):ti,ab,kw	1
#33	(Carbamoyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease):ti,ab,kw	1
#34	(Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease):ti,ab,kw	1
#35	(Carbamyl Phosphate Synthetase Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
#36	(Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
#37	(Carbamyl-Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
#38	(Carbamyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
#39	(Carbamoyl-Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
#40	(Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
#40	(Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
#41	(Carbamoylphosphate Synthetase I Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
#42	(Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency):ti,ab,kw	0
#43	(Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency, Hyperammonemia Due To):ti,ab,kw	0
#44	(Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency):ti,ab,kw	1

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#45	(CPS I Deficiency):ti,ab,kw	0
#46	(CPS I Deficiencies):ti,ab,kw	0
#47	(Carbamyl Phosphate Synthetase (CPS) Deficiency):ti,ab,kw	0
#48	(CPS 1 Deficiency):ti,ab,kw	5
#49	(CPS 1 Deficiencies):ti,ab,kw	0
#50	(Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency):ti,ab,kw	1
#51	#28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50	8
#52	#27 or #51	28
#53	#11 and #52 with Cochrane Library publication date Between Dec 2020 and Jan 2024	0

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 we wskazaniach: cytrulinemia, argininobursztynuria w bazie PubMed (data wyszukiwania: 19.02.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	UCD trio[Title/Abstract]	0
2	UCD Anamix Infant[Title/Abstract]	0
3	UCD Anamix Junior[Title/Abstract]	0
4	UCD Amino 5[Title/Abstract]	0
5	protein substitute[Title/Abstract]	143
6	dietary management of urea cycle disorders[Title/Abstract]	90
7	protein equivalent[Title/Abstract]	351
8	medical food[Title/Abstract]	349
9	amino acid supplementation[Title/Abstract]	877
10	nutritional management[Title/Abstract]	2,86
11	(((((("UCD"[All Fields] AND "trio"[Title/Abstract]) OR ("UCD"[All Fields] AND "anamix infant"[Title/Abstract]) OR ("UCD"[All Fields] AND "Anamix"[All Fields] AND "Junior"[Title/Abstract]) OR ("UCD"[All Fields] AND "amino 5"[Title/Abstract])) OR (protein substitute[Title/Abstract])) OR (dietary management of urea cycle disorders[Title/Abstract])) OR (protein equivalent[Title/Abstract])) OR (medical food[Title/Abstract])) OR (amino acid supplementation[Title/Abstract])) OR (nutritional management[Title/Abstract]))	4,621
12	Citrullinemias[Title/Abstract]	1
13	ASS Deficiency[Title/Abstract]	22
14	ASS Deficiencies[Title/Abstract]	2
15	Deficiency, ASS[Title/Abstract]	4
16	Citrullinuria[Title/Abstract]	9
17	Citrullinurias[Title/Abstract]	0
18	Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency[Title/Abstract]	10
19	Deficiency Disease, Argininosuccinic Acid Synthase[Title/Abstract]	0
20	Argininosuccinate Synthase Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
21	Argininosuccinate Synthetase Deficiency[Title/Abstract]	51
22	Argininosuccinate Synthetase Deficiencies[Title/Abstract]	2
23	Deficiencies, Argininosuccinate Synthetase[Title/Abstract]	265
24	Deficiency, Argininosuccinate Synthetase[Title/Abstract]	3
25	Argininosuccinic Acid Synthase Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
26	Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
27	Deficiency Disease, Argininosuccinate Synthase[Title/Abstract]	26

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
28	Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency Disease, Partial[Title/Abstract]	0
29	Deficiency, Argininosuccinic Acid Synthetase, Partial[Title/Abstract]	1
30	Partial Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
31	((((((((((((((((Citrullinurias[Title/Abstract]) OR (ASS Deficiency[Title/Abstract])) OR (ASS Deficiencies[Title/Abstract])) OR (Deficiency, ASS[Title/Abstract])) OR (Citrullinuria[Title/Abstract])) OR (Citrullinurias[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency[Title/Abstract])) OR ("deficiency diseases"[MeSH Terms] OR ("deficiency"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "deficiency diseases"[All Fields] OR ("deficiency"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "deficiency disease"[All Fields]) AND "argininosuccinic acid synthase"[Title/Abstract])) OR ("argininosuccinate synthase"[MeSH Terms] OR ("argininosuccinate"[All Fields] AND "synthase"[All Fields]) OR "argininosuccinate synthase"[All Fields]) AND "deficiency disease"[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinate Synthetase Deficiency[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinate Synthetase Deficiencies[Title/Abstract])) OR (Deficiencies, Argininosuccinate Synthetase[Title/Abstract])) OR (Deficiency, Argininosuccinate Synthetase[Title/Abstract])) OR (((("argininosuccinic acid"[MeSH Terms] OR ("argininosuccinic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "argininosuccinic acid"[All Fields]) AND ("nitric oxide synthase"[MeSH Terms] OR ("nitric"[All Fields] AND "oxide"[All Fields] AND "synthase"[All Fields]) OR "nitric oxide synthase"[All Fields] OR "synthase"[All Fields] OR "synthase s"[All Fields] OR "synthases"[All Fields])) AND "deficiency disease"[Title/Abstract])) OR (((("argininosuccinic acid"[MeSH Terms] OR ("argininosuccinic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "argininosuccinic acid"[All Fields]) AND ("ligases"[MeSH Terms] OR "ligases"[All Fields] OR "synthetase"[All Fields] OR "synthetases"[All Fields])) AND "deficiency disease"[Title/Abstract])) OR (Deficiency Disease, Argininosuccinate Synthase[Title/Abstract])) OR (("citrullinemia"[MeSH Terms] OR "citrullinemia"[All Fields] OR ("argininosuccinic"[All Fields] AND "acid"[All Fields] AND "synthetase"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields]) OR "argininosuccinic acid synthetase deficiency"[All Fields] AND "disease partial"[Title/Abstract])) OR (Deficiency, Argininosuccinic Acid Synthetase, Partial[Title/Abstract])) OR (((("partial"[All Fields] OR "partials"[All Fields]) AND ("argininosuccinic acid"[MeSH Terms] OR ("argininosuccinic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "argininosuccinic acid"[All Fields]) AND ("ligases"[MeSH Terms] OR "ligases"[All Fields] OR "synthetase"[All Fields] OR "synthetases"[All Fields])) AND "deficiency disease"[Title/Abstract]))	312
32	Aciduria, Argininosuccinic[Title/Abstract]	3
33	Acidurias, Argininosuccinic[Title/Abstract]	218
34	Argininosuccinic Acidurias[Title/Abstract]	7
35	Argininosuccinase Deficiency[Title/Abstract]	10
36	Argininosuccinate Acidemia[Title/Abstract]	21
37	Acidemia, Argininosuccinate[Title/Abstract]	12
38	Acidemias, Argininosuccinate[Title/Abstract]	12
39	Argininosuccinate Acidemias[Title/Abstract]	4
40	Argininosuccinate Lyase Deficiency[Title/Abstract]	73
41	Argininosuccinate Lyase Deficiencies[Title/Abstract]	3
42	Deficiencies, Argininosuccinate Lyase[Title/Abstract]	185
43	Deficiency, Argininosuccinate Lyase[Title/Abstract]	3
44	Argininosuccinic Acid Lyase Deficiency[Title/Abstract]	7
45	Argininosuccinicaciduria[Title/Abstract]	11
46	Argininosuccinicacidurias[Title/Abstract]	1
47	ASA Deficiency[Title/Abstract]	45
48	ASA Deficiencies[Title/Abstract]	1
49	((((((((((((((((Aciduria, Argininosuccinic[Title/Abstract]) OR (Acidurias, Argininosuccinic[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinic Acidurias[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinase Deficiency[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinate Acidemia[Title/Abstract])) OR (Acidemia, Argininosuccinate[Title/Abstract])) OR (Acidemias, Argininosuccinate[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinate Acidemias[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinate Lyase Deficiency[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinate Lyase Deficiencies[Title/Abstract])) OR (Deficiencies, Argininosuccinate Lyase[Title/Abstract])) OR (Deficiency, Argininosuccinate Lyase[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinic Acid Lyase Deficiency[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinicaciduria[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinicacidurias[Title/Abstract])) OR (ASA Deficiency[Title/Abstract])) OR (ASA Deficiencies[Title/Abstract]))	425
50	((((((((((((((((Aciduria, Argininosuccinic[Title/Abstract]) OR (Acidurias, Argininosuccinic[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinic Acidurias[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinase Deficiency[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinate Acidemia[Title/Abstract])) OR (Acidemia, Argininosuccinate[Title/Abstract])) OR (Acidemias, Argininosuccinate[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinate Acidemias[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinate Lyase Deficiency[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinate Lyase Deficiencies[Title/Abstract])) OR (Deficiencies, Argininosuccinate Lyase[Title/Abstract])) OR (Deficiency, Argininosuccinate Lyase[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinic Acid Lyase Deficiency[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinicaciduria[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinicacidurias[Title/Abstract])) OR (ASA Deficiency[Title/Abstract])) OR (ASA Deficiencies[Title/Abstract]))	672

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	<p>(Acidemias, Argininosuccinate[Title/Abstract]) OR (Argininosuccinate Acidemias[Title/Abstract]) OR (Argininosuccinate Lyase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Argininosuccinate Lyase Deficiencies[Title/Abstract]) OR (Deficiencies, Argininosuccinate Lyase[Title/Abstract]) OR (Deficiency, Argininosuccinate Lyase[Title/Abstract]) OR (Argininosuccinic Acid Lyase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Argininosuccinicaciduria[Title/Abstract]) OR (Argininosuccinicacidurias[Title/Abstract]) OR (ASA Deficiency[Title/Abstract]) OR (ASA Deficiencies[Title/Abstract]) OR (((((((((((((((Citullinurias[Title/Abstract]) OR (ASS Deficiency[Title/Abstract]) OR (ASS Deficiencies[Title/Abstract]) OR (Deficiency, ASS[Title/Abstract]) OR (Citullinuria[Title/Abstract]) OR (Citullinurias[Title/Abstract]) OR (Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency[Title/Abstract]) OR ("deficiency diseases"[MeSH Terms] OR ("deficiency"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "deficiency diseases"[All Fields] OR ("deficiency"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "deficiency disease"[All Fields] AND "argininosuccinic acid synthase"[Title/Abstract]) OR ("argininosuccinate synthase"[MeSH Terms] OR ("argininosuccinate"[All Fields] AND "synthase"[All Fields]) OR "argininosuccinate synthase"[All Fields] AND "deficiency disease"[Title/Abstract]) OR (Argininosuccinate Synthetase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Argininosuccinate Synthetase Deficiencies[Title/Abstract]) OR (Deficiencies, Argininosuccinate Synthetase[Title/Abstract]) OR (Deficiency, Argininosuccinate Synthetase[Title/Abstract]) OR (((("argininosuccinic acid"[MeSH Terms] OR ("argininosuccinic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "argininosuccinic acid"[All Fields] AND ("nitric oxide synthase"[MeSH Terms] OR ("nitric"[All Fields] AND "oxide"[All Fields] AND "synthase"[All Fields]) OR "nitric oxide synthase"[All Fields] OR "synthase"[All Fields] OR "synthase s"[All Fields] OR "synthases"[All Fields])) AND "deficiency disease"[Title/Abstract]) OR (((("argininosuccinic acid"[MeSH Terms] OR ("argininosuccinic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "argininosuccinic acid"[All Fields] AND ("ligases"[MeSH Terms] OR "ligases"[All Fields] OR "synthetase"[All Fields] OR "synthetases"[All Fields])) AND "deficiency disease"[Title/Abstract]) OR (Deficiency Disease, Argininosuccinate Synthetase[Title/Abstract]) OR ("citullinemia"[MeSH Terms] OR "citullinemia"[All Fields] OR ("argininosuccinic"[All Fields] AND "acid"[All Fields] AND "synthetase"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields]) OR "argininosuccinic acid synthetase deficiency"[All Fields] AND "disease partial"[Title/Abstract]) OR (Deficiency, Argininosuccinic Acid Synthetase, Partial[Title/Abstract]) OR (((("partial"[All Fields] OR "partials"[All Fields]) AND ("argininosuccinic acid"[MeSH Terms] OR ("argininosuccinic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "argininosuccinic acid"[All Fields] AND ("ligases"[MeSH Terms] OR "ligases"[All Fields] OR "synthetase"[All Fields] OR "synthetases"[All Fields])) AND "deficiency disease"[Title/Abstract]))</p>	
51	<p>(((((UCD[All Fields] AND "trio"[Title/Abstract]) OR ("UCD"[All Fields] AND "anamix infant"[Title/Abstract]) OR ("UCD"[All Fields] AND "Anamix"[All Fields] AND "Junior"[Title/Abstract]) OR ("UCD"[All Fields] AND "amino 5"[Title/Abstract]) OR (protein substitute[Title/Abstract]) OR (dietary management of urea cycle disorders[Title/Abstract]) OR (protein equivalent[Title/Abstract]) OR (medical food[Title/Abstract]) OR (amino acid supplementation[Title/Abstract]) OR (nutritional management[Title/Abstract]) AND (((((((((((((((Aciduria, Argininosuccinic[Title/Abstract]) OR (Acidurias, Argininosuccinic[Title/Abstract]) OR (Argininosuccinic Acidurias[Title/Abstract]) OR (Argininosuccinase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Argininosuccinate Acidemia[Title/Abstract]) OR (Acidemia, Argininosuccinate[Title/Abstract]) OR (Acidemias, Argininosuccinate[Title/Abstract]) OR (Argininosuccinate Acidemias[Title/Abstract]) OR (Argininosuccinate Lyase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Argininosuccinate Lyase Deficiencies[Title/Abstract]) OR (Deficiencies, Argininosuccinate Lyase[Title/Abstract]) OR (Deficiency, Argininosuccinate Lyase[Title/Abstract]) OR (Argininosuccinic Acid Lyase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Argininosuccinicaciduria[Title/Abstract]) OR (Argininosuccinicacidurias[Title/Abstract]) OR (ASA Deficiency[Title/Abstract]) OR (ASA Deficiencies[Title/Abstract]) OR (((((((((((((((Citullinurias[Title/Abstract]) OR (ASS Deficiency[Title/Abstract]) OR (ASS Deficiencies[Title/Abstract]) OR (Deficiency, ASS[Title/Abstract]) OR (Citullinuria[Title/Abstract]) OR (Citullinurias[Title/Abstract]) OR (Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency[Title/Abstract]) OR ("deficiency diseases"[MeSH Terms] OR ("deficiency"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "deficiency diseases"[All Fields] OR ("deficiency"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "deficiency disease"[All Fields] AND "argininosuccinic acid synthase"[Title/Abstract]) OR ("argininosuccinate synthase"[MeSH Terms] OR ("argininosuccinate"[All Fields] AND "synthase"[All Fields]) OR "argininosuccinate synthase"[All Fields] AND "deficiency disease"[Title/Abstract]) OR (Argininosuccinate Synthetase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Argininosuccinate Synthetase Deficiencies[Title/Abstract]) OR (Deficiencies, Argininosuccinate Synthetase[Title/Abstract]) OR (Deficiency, Argininosuccinate Synthetase[Title/Abstract]) OR (((("argininosuccinic acid"[MeSH Terms] OR ("argininosuccinic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "argininosuccinic acid"[All Fields] AND ("nitric oxide synthase"[MeSH Terms] OR ("nitric"[All Fields] AND "oxide"[All Fields] AND "synthase"[All Fields]) OR "nitric oxide synthase"[All Fields] OR "synthase"[All Fields] OR "synthase s"[All Fields] OR "synthases"[All Fields])) AND "deficiency disease"[Title/Abstract]) OR (((("argininosuccinic acid"[MeSH Terms] OR ("argininosuccinic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "argininosuccinic acid"[All Fields] AND ("ligases"[MeSH Terms] OR "ligases"[All Fields] OR "synthetase"[All Fields] OR "synthetases"[All Fields])) AND "deficiency disease"[Title/Abstract]) OR (Deficiency Disease, Argininosuccinate Synthetase[Title/Abstract]) OR ("citullinemia"[MeSH Terms] OR "citullinemia"[All Fields] OR ("argininosuccinic"[All Fields] AND "acid"[All Fields] AND "synthetase"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields]) OR "argininosuccinic acid synthetase deficiency"[All Fields] AND "disease partial"[Title/Abstract]) OR (Deficiency, Argininosuccinic Acid Synthetase, Partial[Title/Abstract]) OR (((("partial"[All Fields] OR "partials"[All Fields]) AND ("argininosuccinic acid"[MeSH Terms] OR ("argininosuccinic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "argininosuccinic acid"[All Fields] AND ("ligases"[MeSH Terms] OR "ligases"[All Fields] OR "synthetase"[All Fields] OR "synthetases"[All Fields])) AND "deficiency disease"[Title/Abstract]))</p>	19

**Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 we wskazaniach: cytrulinemia, argininobursztynuria w bazie Embase (data wyszukiwania: 19.02.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	UCD trio.ab,kw,ti	0
2	UCD Anamix Infant.ab,kw,ti.	0
3	UCD Anamix Juniot.ab,kw,ti.	0
4	UCD Amino 5.ab,kw,ti.	0
5	protein substitute.ab,kw,ti.	222
6	dietary management of urea cycle disorders.ab,kw,ti.	4
7	nutritional management.ab,kw,ti.	4193
8	protein equivalent.ab,kw,ti.	462
9	medical food.ab,kw,ti.	577
10	amino acid supplementation.ab,kw,ti.	1019
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	6396
12	Citrullinemas.ab,kw,ti.	3
13	ASS Deficiency.ab,kw,ti.	36
14	ASS Deficiencies.ab,kw,ti.	3
15	Deficiency, ASS.ab,kw,ti.	5
16	Citrullinuria.ab,kw,ti.	5
17	Citrullinurias.ab,kw,ti.	0
18	Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency.ab,kw,ti.	13
19	Deficiency Disease, Argininosuccinic Acid Synthase.ab,kw,ti.	0
20	Argininosuccinate Synthase Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
21	Argininosuccinate Synthetase Deficiency.ab,kw,ti.	69
22	Argininosuccinate Synthetase Deficiencies.ab,kw,ti.	0
23	Deficiencies, Argininosuccinate Synthetase.ab,kw,ti.	0
24	Deficiency, Argininosuccinate Synthetase.ab,kw,ti.	3
25	Argininosuccinic Acid Synthase Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
26	Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
27	Deficiency Disease, Argininosuccinate Synthase.ab,kw,ti.	0
28	Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency Disease, Partial.ab,kw,ti.	0
29	Deficiency, Argininosuccinic Acid Synthetase, Partial.ab,kw,ti.	0
30	Partial Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
31	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30	124
32	Aciduria, Argininosuccinic.ab,kw,ti.	3
33	Acidurias, Argininosuccinic.ab,kw,ti.	0
34	Argininosuccinic Acidurias.ab,kw,ti.	0
35	Argininosuccinase Deficiency.ab,kw,ti.	10
36	Argininosuccinate Acidemia.ab,kw,ti.	0
37	Acidemia, Argininosuccinate.ab,kw,ti.	0
38	Acidemias, Argininosuccinate.ab,kw,ti.	0
39	Argininosuccinate Acidemias.ab,kw,ti.	0
40	Argininosuccinate Lyase Deficiency.ab,kw,ti.	108

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
41	Argininosuccinate Lyase Deficiencies.ab,kw,ti.	3
42	Deficiencies, Argininosuccinate Lyase.ab,kw,ti.	0
43	Deficiency, Argininosuccinate Lyase.ab,kw,ti.	5
44	Argininosuccinic Acid Lyase Deficiency.ab,kw,ti.	11
45	Argininosuccinicaciduria.ab,kw,ti.	10
46	Argininosuccinicacidurias.ab,kw,ti.	0
47	ASA Deficiency.ab,kw,ti.	62
48	ASA Deficiencies.ab,kw,ti.	1
49	32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48	208
50	31 or 49	312
51	11 and 50	4

**Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 we wskazaniach: cytrulinemia, argininobursztynuria w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 19.02.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(UCD trio):ti,ab,kw	0
#2	(UCD Anamix Infant):ti,ab,kw	0
#3	(UCD Anamix Juniot):ti,ab,kw	0
#4	(UCD Amino 5):ti,ab,kw	1
#5	(protein substitute):ti,ab,kw	276
#6	(dietary management of urea cycle disorders):ti,ab,kw	3
#7	(nutritional management):ti,ab,kw	3103
#8	(protein equivalent):ti,ab,kw	1892
#9	(medical food):ti,ab,kw	5453
#10	(amino acid supplementation):ti,ab,kw	1490
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	11878
#12	MeSH descriptor: [Citrullinemia] explode all trees	1
#13	(Citrullinemias):ti,ab,kw	0
#14	(ASS Deficiency):ti,ab,kw	2
#15	(ASS Deficiencies):ti,ab,kw	1
#16	(Deficiency, ASS):ti,ab,kw	2
#17	(Citrullinuria):ti,ab,kw	0
#18	(Citrullinurias):ti,ab,kw	0
#19	(Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency):ti,ab,kw	0
#20	(Deficiency Disease, Argininosuccinic Acid Synthase):ti,ab,kw	0
#21	(Argininosuccinate Synthase Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
#22	(Argininosuccinate Synthetase Deficiency):ti,ab,kw	5
#23	(Argininosuccinate Synthetase Deficiencies):ti,ab,kw	0
#24	(Deficiencies, Argininosuccinate Synthetase):ti,ab,kw	0
#25	(Deficiency, Argininosuccinate Synthetase):ti,ab,kw	5
#26	(Argininosuccinic Acid Synthase Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
#27	(Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
#28	(Deficiency Disease, Argininosuccinate Synthase):ti,ab,kw	0

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#29	(Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency Disease, Partial):ti,ab,kw	0
#30	(Deficiency, Argininosuccinic Acid Synthetase, Partial):ti,ab,kw	0
#31	(Partial Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
#32	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31	9
#33	MeSH descriptor: [Argininosuccinic Aciduria] explode all trees	4
#34	(Aciduria, Argininosuccinic):ti,ab,kw	5
#35	(Acidurias, Argininosuccinic):ti,ab,kw	0
#36	(Argininosuccinic Acidurias):ti,ab,kw	0
#37	(Argininosuccinase Deficiency):ti,ab,kw	0
#38	(Argininosuccinate Acidemia):ti,ab,kw	0
#39	(Acidemia, Argininosuccinate):ti,ab,kw	0
#40	(Acidemias, Argininosuccinate):ti,ab,kw	0
#41	(Argininosuccinate Acidemias):ti,ab,kw	0
#42	(Argininosuccinate Lyase Deficiency):ti,ab,kw	2
#43	(Argininosuccinate Lyase Deficiencies):ti,ab,kw	0
#44	(Deficiencies, Argininosuccinate Lyase):ti,ab,kw	0
#45	(Deficiency, Argininosuccinate Lyase):ti,ab,kw	2
#46	(Argininosuccinic Acid Lyase Deficiency):ti,ab,kw	0
#47	(Argininosuccinicaciduria):ti,ab,kw	0
#48	(Argininosuccinicacidurias):ti,ab,kw	0
#49	(ASA Deficiency):ti,ab,kw	61
#50	(ASA Deficiencies):ti,ab,kw	7
#51	#33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50	73
#52	#32 or #51	81
#53	#11 and #52	3

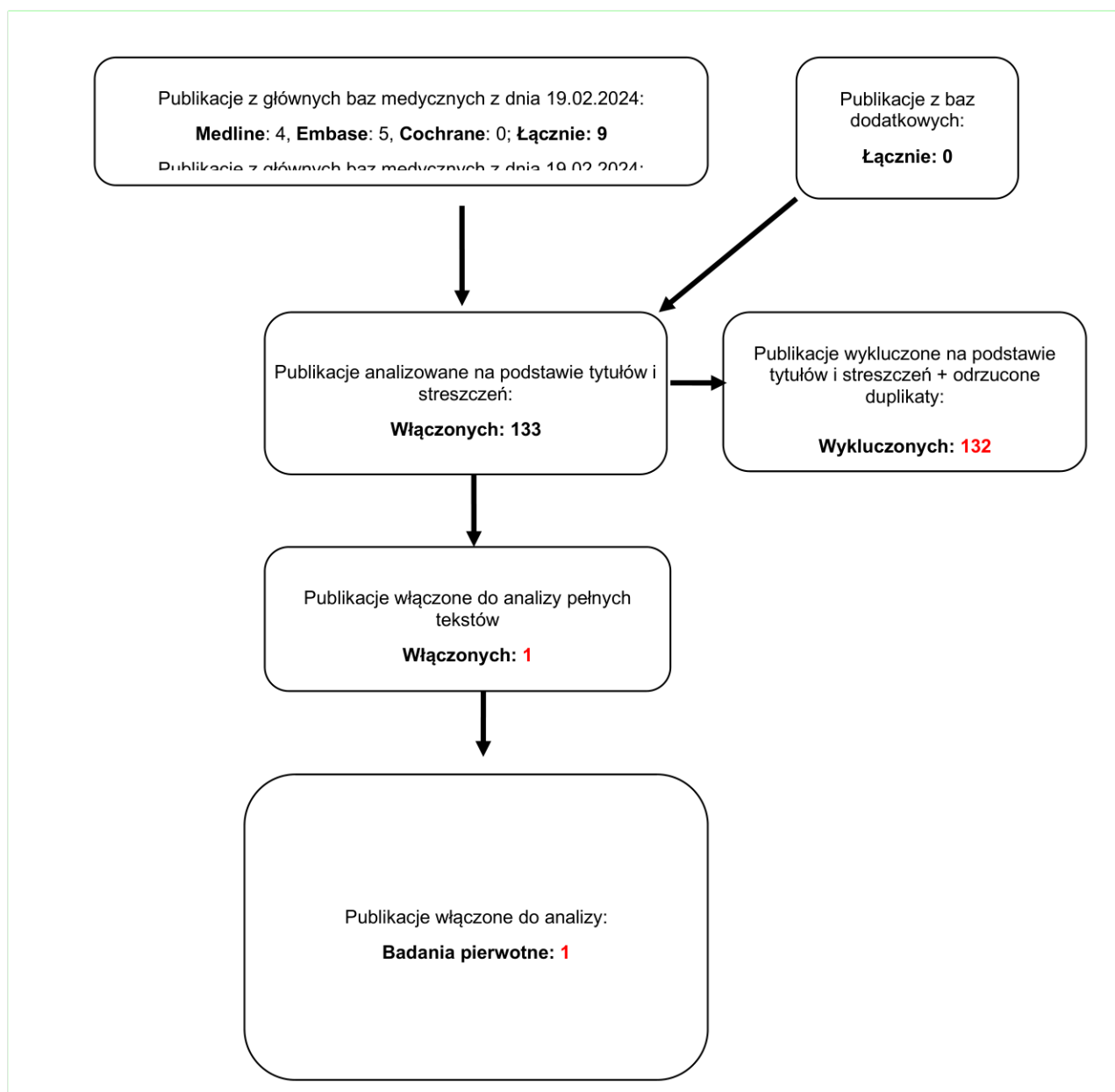
**Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 we wskazaniu: zaburzenia cyklu mocznikowego w bazie PubMed (data wyszukiwania: 22.02.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	UCD trio[Title/Abstract]	0
2	UCD Anamix Infant[Title/Abstract]	0
3	UCD Anamix Junior[Title/Abstract]	0
4	UCD Amino 5[Title/Abstract]	0
5	protein substitute[Title/Abstract]	143
6	dietary management of urea cycle disorders[Title/Abstract]	90
7	protein equivalent[Title/Abstract]	351
8	medical food[Title/Abstract]	349
9	amino acid supplementation[Title/Abstract]	878
10	nutritional management[Title/Abstract]	2,863
11	(((((("UCD"[All Fields] AND "trio"[Title/Abstract]) OR ("UCD"[All Fields] AND "anamix infant"[Title/Abstract])) OR ("UCD"[All Fields] AND "Anamix"[All Fields] AND "Junior"[Title/Abstract])) OR	4,625



Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	("UCD"[All Fields] AND "amino 5"[Title/Abstract])) OR (protein substitute[Title/Abstract])) OR (dietary management of urea cycle disorders[Title/Abstract])) OR (protein equivalent[Title/Abstract])) OR (medical food[Title/Abstract])) OR (amino acid supplementation[Title/Abstract])) OR (nutritional management[Title/Abstract]))	
12	Inborn Urea Cycle Disorder[Title/Abstract]	2
13	Urea Cycle Disorder[Title/Abstract]	394
14	Disorders, Urea Cycle[Title/Abstract]	14
15	Disorder, Urea Cycle[Title/Abstract]	1
16	Urea Cycle Disorders[Title/Abstract]	773
17	((((Inborn Urea Cycle Disorder[Title/Abstract]) OR (Urea Cycle Disorder[Title/Abstract])) OR (Disorders, Urea Cycle[Title/Abstract])) OR (Disorder, Urea Cycle[Title/Abstract])) OR (Urea Cycle Disorders[Title/Abstract]))	1,046
18	((((((Inborn Urea Cycle Disorder[Title/Abstract]) OR (Urea Cycle Disorder[Title/Abstract])) OR (Disorders, Urea Cycle[Title/Abstract])) OR (Disorder, Urea Cycle[Title/Abstract])) OR (Urea Cycle Disorders[Title/Abstract])) AND (((((((("UCD"[All Fields] AND "trio"[Title/Abstract]) OR ("UCD"[All Fields] AND "anamix infant"[Title/Abstract])) OR (("UCD"[All Fields] AND "Anamix"[All Fields]) AND "Junior"[Title/Abstract])) OR ("UCD"[All Fields] AND "amino 5"[Title/Abstract])) OR (protein substitute[Title/Abstract])) OR (dietary management of urea cycle disorders[Title/Abstract])) OR (protein equivalent[Title/Abstract])) OR (medical food[Title/Abstract])) OR (amino acid supplementation[Title/Abstract])) OR (nutritional management[Title/Abstract]))	98

## 9.2. Diagram metodologii włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktów UCD w analizowanych wskazaniach



<sup>1</sup> AOTMIT UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5 we wskazaniach: deficyt transkarbamyłazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka, cytrulinemia typu. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację Nr: OT.4311.20.2020 Data ukończenia: 31 grudnia 2020 r. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/263/RPT/OT.4311.20.2020\\_UCD.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/263/RPT/OT.4311.20.2020_UCD.pdf) (dostęp: 19.02.2024 r.)

<sup>2</sup> Ornithine transcarbamylase deficiency, <https://www.orpha.net/en/disease/detail/664> (data dostępu: 13.03.2024 r.)

- 
- <sup>3</sup> Carbamoyl-phosphate synthetase 1 deficiency, <https://www.orpha.net/en/disease/detail/147> (data dostępu: 13.03.2024 r.)
- <sup>4</sup> Nagamani SCS, Erez A, Lee B. Argininosuccinate Lyase Deficiency. 2011 Feb 3 [Updated 2019 Mar 28]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
- <sup>5</sup> [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?Ing=EN&data\\_id=459](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=EN&data_id=459) (data dostępu: 20.02.2024 r.)
- <sup>6</sup> Nagamani SC, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. *Genet Med*. 2012 May;14(5):501-7. doi: 10.1038/gim.2011.1. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22241104; PMCID: PMC3709024.
- <sup>7</sup> [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?Ing=EN&data\\_id=762](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=EN&data_id=762) (data dostępu: 20.02.2024 r.)
- <sup>8</sup> Lipiński P., Ciara E., Ehmke vel Emczyńska-Seliga E., Jankowska I., Deficyt cytryny – patogeneza, obraz kliniczny i biochemiczny, diagnostyka, leczenie; *Postępy Biochemii* 67 (2) 2021, s. 157-162.
- <sup>9</sup> British Inherited Metabolic Disease Group. Adult emergency management Urea cycle defects. 2018 [https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ADULT\\_UCD-rev\\_2015\\_422170\\_09012016.pdf](https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ADULT_UCD-rev_2015_422170_09012016.pdf) (data dostępu: 23.02.2024 r.)
- <sup>10</sup> Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42: 1192–1230.
- <sup>11</sup> Albrecht P., Pituch-Zdanowska A., Bandura A., Wianecka A., Wybrane wrodzone wady metabolizmu (2019) w: Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych. <https://www.dietywpediatrii.pl/> <https://www.dietywpediatrii.pl/plik/wybrane-wrodzone-wady-metabolizmu> (data dostępu: 23.02.2024 r.)
- <sup>12</sup> Raina R, Bedoyan JK, Lichter- Konecki U et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Aug;16(8):471-482.
- <sup>13</sup> Belanger-Quintana A. et al., Recommendations for the Diagnosis and Therapeutic Management of Hyperammonaemia in Paediatric and Adult Patients, *Nutrients* 2022, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9269083> (data dostępu: 23.02.2024 r.)
- <sup>14</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/pnds\\_ucd\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/pnds_ucd_vf.pdf) (data dostępu 27.02.2024r.)