



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Wysokospecjalistyczne
metaboliczne badania laboratoryjne
wykorzystywane w diagnostyce
i monitorowaniu wrodzonych wad metabolizmu**

Raport analityczny

Nr: WS.420.2.2024

Data ukończenia: 10.04.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., 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), art. 35 ust. 4a - 4b 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.)¹ i art. 35a 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.)².

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 (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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) i, art. 35 ust. 4a - 4b 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.)¹ i art. 35a 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.)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

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) i, art. 35 ust. 4a - 4b 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.)¹ i art. 35a 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.)².

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.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu 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.)

² podstawa prawna zakreślonych danych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu 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.)

Wykaz wybranych skrótów

Agencja, AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
GC/MS	Chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICD-10	Dziesiąta wersja Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICD-9	Dziewiąta wersja Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KŚOZ	Karty Świadczeń Opieki Zdrowotnej
LC-MS/MS	Chromatografia cieczowa– tandemowa spektrometria mas
MCA	Kwas metylocytrynowy
MMA	Kwas metylomalanowy
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Rozporządzenie MZ LSZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. (z póź. zm.) w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
Rozporządzenie MZ AOS	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 lipca 2013 r. (z póź. zm.) w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.
Zarządzenie NFZ AOS	Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. (z póź. zm.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie NFZ LSZ	Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wyskospecjalistyczne

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Podstawowe informacje o zleceniu	5
Streszczenie raportu	6
1. Przedmiot i historia zlecenia	9
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny	10
2.2. Diagnostyka chorób metabolicznych – techniki diagnostyczne.....	11
2.3. Opis technologii medycznych	11
2.4. Technologie współzależne: leczenie	13
2.5. Opis świadczenia opieki zdrowotnej na podstawie KŚOZ.....	14
2.6. Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych.....	15
2.7. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych	15
2.7.1. Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna (AOS).....	15
2.7.2. Programy Lekowe	18
2.7.3. Badania przesiewowe noworodków	20
2.7.4. Leczenie szpitalne.....	21
2.8. Wcześniejsze oceny Agencji związane z przedmiotowym zleceniem.....	22
2.9. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3. Analiza kliniczna	25
4. Analiza wpływu system ochrony zdrowia	26
4.1. Opinia Prezesa NFZ	26
4.2. Analiza wpływu na budżet	26
4.2.1. Oszacowanie wg KŚOZ	26
4.2.2. Oszacowanie własne Agencji.....	26
4.2.2.1. Metodyka i sposób przeprowadzenia analizy.....	26
4.2.2.2. Oszacowanie wielkości populacji docelowej	27
4.2.2.3. Oszacowanie kosztów wysokospecjalistycznych metabolicznych badań laboratoryjnych	30
4.2.3. Wyniki	31
4.2.4. Ograniczenia	31
5. Bibliografia	32
6. Załączniki	35
6.1. Problem zdrowotny – szczegółowy opis ocenianych wskazań	35
6.2. Zestawienie technologii medycznych dostępnych w Polsce w terapii wrodzonych wad metabolizmu.....	45
6.3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	47
6.4. Analiza kliniczna – szczegółowe opisy postępowania w ocenianych wskazaniach	54
6.5. Aktualny stan realizacji i finansowania badań – leczenie szpitalne.....	62

Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:
zlecenie Ministra Zdrowia z 28 lutego 2024 r. DLG.741.55.2023.MN

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Wysokospecjalistyczne metaboliczne badania laboratoryjne wykorzystywane w diagnostyce i monitorowaniu wrodzonych wad metabolizmu:

- Aminokwasy rozgałęzione w „suchej” kropli krwi - brak kodu ICD-9,
- Profil aminokwasów w osoczu/surowicy lub moczu - brak kodu ICD-9,
- Profil aminokwasów i acylokarnityn w „suchej” kropli krwi - brak kodu ICD-9,
- Profil kwasów organicznych w moczu GC/MS - brak ICD-9,
- Bursztynyloaceton w „suchej” kropli krwi - brak kodu ICD-9,
- Homocysteina całkowita, kwas metylomalonowy i kwas metylocytrynowy w „suchej” kropli krwi - brak kodu ICD-9,
- Pteryny w moczu - brak kodu ICD-9.

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31c ustawy o świadczeniach)
- usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31e-f ustawy o świadczeniach)
- realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach)

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej**
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

Wnioskodawca: Minister Zdrowia na podstawie wniosku: Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej

Producent / podmiot odpowiedzialny dla ocenianego świadczenia:

Nie dotyczy

Streszczenie raportu

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności kwalifikacji wysokospecjalistycznych metabolicznych badań laboratoryjnych wykorzystywanych w diagnostyce i monitorowaniu wrodzonych wad metabolizmu jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS).

Proponowany wykaz świadczeń obejmuje następujące badania diagnostyczne:

1. Aminokwasy rozgałęzione w „suchej” kropli krwi
2. Profil aminokwasów w osoczu/surowicy lub moczu
3. Profil aminokwasów i acylokarnityn w „suchej” kropli krwi
4. Profil kwasów organicznych w moczu GC/MS
5. Bursztynyloaceton w „suchej” kropli krwi
6. Homocysteina całkowita, kwas metylomalonowy i kwas metylocytrynowy w „suchej” kropli krwi
7. Pteryny w moczu

Powyższe badania (jako pojedyncze analizy, ale częściej w połączeniu z innymi badaniami) zlecane są u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do diagnostyki w kierunku wrodzonych wad metabolizmu (WWM).

Zakwalifikowanie ww. badań do wykazu świadczeń gwarantowanych w ramach AOS ma na celu optymalizację diagnostyki pacjentów (weryfikację podejrzeń metabolicznego podłoża choroby) i monitorowania terapii pacjentów z diagnozą WWM w trybie ambulatoryjnym, i tym samym zmniejszenie liczby pacjentów, u których przedmiotowe świadczenia realizowane są w ramach leczenia szpitalnego.

Aktualnie większość przedmiotowych badań zleczanych jest podczas hospitalizacji pacjenta i finansowana w ramach systemu jednorodnych grup pacjentów (JGP) w zakresie leczenia szpitalnego. Dodatkowo wymienione badania w ograniczonym zakresie dostępne są dla pacjentów w niektórych programach lekowych (B.76, B.109, B.140, B.143, B.21). Wykaz świadczeń gwarantowanych z zakresu AOS obejmuje badania laboratoryjne, które jedynie częściowo odpowiadają przedmiotowym badaniom, ale ich zakres nie pozwala na wykonanie pełnej diagnostyki oraz monitorowania stanu pacjenta z przedmiotowymi WWM.

Problem zdrowotny

Choroby rzadkie (które występują rzadziej niż u 1 na 2 000 osób), w tym WWM, charakteryzują się dużą różnorodnością kliniczną. Mogą obejmować zespoły wad, izolowane wady rozwojowe, niepełnosprawność intelektualną, choroby neurologiczne, kardiologiczne, nefrologiczne, endokrynologiczne, gastrologiczne, dermatologiczne, okulistyczne, onkologiczne, immunologiczne, czy choroby zakaźne. Choroby rzadkie często mają opóźnione lub trudne do ustalenia rozpoznanie oraz wysokie koszty diagnostyki i leczenia. Szacuje się, że w Polsce rodzi się rocznie ok. 220 dzieci z WWM. Oceniane badania laboratoryjne dedykowane są do diagnostyki metabolicznej w następującej populacji:

- | | |
|--|---|
| 1. Acyduria metylomalonowa E71.1 | 16. Deficyt VLCAD |
| 2. Defekty kobalaminozależne | 17. Deficyt LCHAD |
| 3. Acyduria propionowa E71.1 | 18. Deficyt MCAD |
| 4. Acyduria izowalerianowa E71.1 | 19. Deficyt SCAD |
| 5. Acyduria glutarowa typu I E72.3 | 20. 3-metylokrotonyloglicynuria |
| 6. Acyduria glutarowa typu II, synonim Deficyt MAD | 21. Deficyt OTC |
| 7. Choroba syropu klonowego E71.0 | 22. Deficyt syntetazy argininobursztynianowej E72.2 |
| 8. Tyrozynergemia typu I E70.2 | 23. Deficyt liazy argininobursztynianowej E72.2 |
| 9. Tyrozynergemia typu II E70.2 | 24. Deficyt arginazy E72.2 |
| 10. Tyrozynergemia typu III E70.2 | 25. Deficyt NAGS |
| 11. Alkaptonuria E70.2 | 26. Deficyt CPS1 |
| 12. Defekt transportu karnityny | 27. Cytrulinemia typu II |
| 13. Deficyt CPT1 | 28. Hiperfenyloalaninemia E70.1 |
| 14. Deficyt CACT | 29. Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych E71.3 |
| 15. Deficyt CPT2 | 30. Inne określone i nieokreślone wrodzone wady metabolizmu E88.8 i E88.9 |

Wytyczne kliniczne

Wytyczne kliniczne odnoszą się tylko do niektórych z przedmiotowych WWM (acydurie metylomalonowa, propionowa i izowalerianowa, defekty kobalaminozależne, acyduria glutarowa typu I i II (syn. deficyt MAD), choroba syropu klonowego, tyrozinemia typu I, deficyty VLCAD, SCAD, OTC, NAGS, CPS1, hiperfenyloalaninemia). Brak wytycznych klinicznych do niektórych ze wskazań może wynikać z bardzo rzadkiego charakteru danej WWM.

Wszystkie wytyczne zalecały wykonanie oznaczeń jakościowych oraz ilościowych określonych produktów przemiany materii m.in. w osoczu, surowicy czy moczu w celach diagnostycznych, tj. wykrycie i różnicowanie WWM oraz w celu monitorowania pacjentów już zdiagnozowanych. Wytyczne zalecały dalszą diagnostykę molekularną w celu potwierdzenia trafności diagnozy WWM.

Wytyczne w większości nie precyzują zalecanych technik laboratoryjnych czy techniki pobierania i przygotowania materiału biologicznego.

Aktualny stan finansowania

Ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS)

W ramach wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie AOS (Rozporządzenie MZ AOS) finansowanych ze środków publicznych, pacjenci mają dostęp do świadczeń gwarantowanych dedykowanych chorobom metabolicznym w ramach: „Porady specjalistycznej – choroby metaboliczne” oraz „Porady specjalistycznej – rzadkie wrodzone wady metabolizmu u dzieci”. W ramach ww. porad pacjenci mają dostęp do badań laboratoryjnych częściowo odpowiadających badaniom będącym przedmiotem zlecenia (m.in. acylokarnityny aminokwasów, fenyloalaniny, homocysteiny, kwasów organicznych, leucyny, neopteryny). Nie ma jednak możliwości rozliczenia wszystkich niezbędnych do diagnostyki WWM badań w ramach jednej wizyty lekarskiej (jednego produktu rozliczeniowego).

Programy lekowe

Część badań specjalistycznych będących przedmiotem zlecenia MZ można wykonać w ramach kwalifikacji lub diagnostyki do programów lekowych dedykowanych pacjentom z wybranymi chorobami metabolicznymi tj:

- B.76. Leczenie tyrozinemii typu 1 (HT-1) E70.2,
- B.109. Leczenie uzupełniające L-karnityną w wybranych chorobach metabolicznych (E71.1, E71.3, E72.3),
- B.140. Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (E72.2),
- B.143. Leczenie kwasem kargluminowym chorych z acyduriami organicznymi (E71.1),
- B.21. Leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii (ICD-10 E 72.1).

Leczenie szpitalne

Diagnostyka i monitorowanie pacjentów z WWM mogą być realizowane w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Rozporządzenie MZ LSZ). Aktualnie większość badań będących przedmiotem zlecenia MZ, realizowana jest podczas hospitalizacji pacjenta i finansowana w ramach systemu jednorodnych grup pacjentów (JGP):

- K28E Wrodzone wady metaboliczne > 65 r.ż. (kod produktu: 5.51.01.0010065),
- K28F Wrodzone wady metaboliczne > 17 r.ż. < 66 r.ż. (kod produktu: 5.51.01.0010066),
- N22 Noworodek wymagający intensywnej terapii (kod produktu: 5.51.01.0013022),
- N24 Noworodek wymagający szczególnej opieki (kod produktu: 5.51.01.0013024),
- N25 Noworodek wymagający wzmożonego nadzoru (kod produktu: 5.51.01.0013025),
- P11 Poważne choroby żołądkowo-jelitowe i metaboliczne (kod produktu: 5.51.01.0014011),
- P12 Inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe i metaboliczne (kod produktu: 5.51.01.0014012),
- P52 Wrodzone wady metaboliczne < 18 r.ż. (kod produktu: 5.51.01.0014052).

Program Badań Przesiewowych Noworodków

Wstępna diagnostyka noworodków w kierunku niektórych WWM (hiperfenyloalaninemia, choroba syropu klonowego, homocystynuria, hipermetioninemia, acyduria argininowo-bursztynianowa, cytrulinemia typu I i II, tyrozinemia typu I i II, deficyt MCAD, LCHAD, VLCAD, acyduria glutarowa I i II (deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA), deficyt CPT I i II, deficyt translokazy karnityny, transportera karnityny (pierwotny deficyt

karnityny), deficyt liazy 3-hydrokso-3-metyloglutarylo-CoA, acydurie propionowa, metylomalonowa i izowalerianowa, 3- metylokrotonyloglicynuria, deficyt wielu karboksylaz) realizowana jest w ramach programu badań przesiewowych (PBPN 2019). Program nie obejmuje finansowania diagnostyki pogłębionej i monitorowania terapii.

Analiza kliniczna

Wysokospecjalistyczne badania laboratoryjne są złotym standardem diagnostyki i monitorowania WWM. Analizę kliniczną ukierunkowano na ocenę indywidualnych korzyści wynikających z wczesnej diagnostyki i leczenia wybranych chorób metabolicznych. Z uwagi na bardzo niską dostępność i jakość dowodów naukowych dla chorób rzadkich analizę oparto o niesystematyczny przegląd literatury. Odnaleziono 27 publikacji dotyczących 28 chorób metabolicznych na podstawie których można wnioskować, że:

- wczesna diagnoza WWM pozwala na wczesne wdrożenie terapii, często nawet zanim u pacjenta wystąpią pierwsze objawy choroby. Odpowiednio wczesne i skuteczne leczenie może przyczynić się do zmniejszenia nasilenia objawów choroby lub nawet prawie całkowitej eliminacji objawów pierwotnych lub wtórnych,
- pomimo wczesnego i agresywnego leczenia, w przypadku niektórych chorób metabolicznych (np. zaburzenia cyklu mocznikowego), występuje wysoka śmiertelność pacjentów lub wysokie ryzyko ciężkich następstw choroby (np. poważne opóźnienie rozwoju, wysokie ryzyko zaostrzenia choroby),
- leczenie większości analizowanych WWM obejmuje postępowanie dietetyczne wraz z suplementacją. W Polsce pacjenci mogą korzystać z leków i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz) finansowanych ze środków publicznych jako dostępne w aptece na receptę, w ramach programów lekowych lub w ramach importu docelowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza kosztów diagnostyki i monitorowania WWM została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego. Koszty w scenariuszu nowym, obejmującym możliwość prowadzenia diagnostyki i monitorowania WWM w ramach AOS, oszacowano w trzech wariantach: minimalnym, najbardziej prawdopodobnym i maksymalnym.

Populację docelową oszacowano na poziomie 2 000 pacjentów rocznie kierowanych na diagnostykę w kierunku WWM oraz na poziomie 2 500 pacjentów rocznie korzystających z monitorowania terapii choroby.

- Koszty diagnostyki WWM oszacowano na poziomie od 1,1 mln zł do 1,4 mln zł w pierwszym roku oraz od 1,2 mln zł do 1,5 mln zł w drugim roku.
- Koszty monitorowania WWM oszacowano na poziomie od 1,4 mln zł do 13,0 mln zł w pierwszym roku oraz od 1,5 mln zł do 14,3 mln zł w drugim roku.

W wariantcie najbardziej prawdopodobnym, sumaryczne koszty diagnostyki i monitorowania WWM wyniosły 8,1 mln zł w pierwszym roku i 8,9 mln zł w drugim roku. Oszacowanie scenariusza inkrementalnego jest niepewne z uwagi na ograniczenia danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ.

Wnioski

- Kwalifikacja wysokospecjalistycznych badań laboratoryjnych wykorzystywanych w diagnostyce i monitorowaniu WWM do wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie AOS, zwiększyłaby dostęp do tych badań na poziomie wizyt ambulatoryjnych oraz zoptymalizowała koszty ponoszone nadiagnostykę i monitorowanie pacjentów poprzez zmniejszenie liczby kosztochłonnej hospitalizacji.
- Wysokospecjalistyczne badania laboratoryjne są złotym standardem diagnostyki i monitorowania WWM.
- Z uwagi na relatywnie wysoki koszt wysokospecjalistycznych badań laboratoryjnych wykorzystywanych w diagnostyce i monitorowaniu WWM, szeroki zakres wskazań objętych przedmiotowym zleceniem, w tym pojawianie się nowych WWM, oraz konieczność posiadania doświadczenia w interpretacji wyników tych badań, należy rozważyć ich realizację w ramach świadczenia: pn. „Wysokospecjalistyczne metaboliczne badania laboratoryjne wykorzystywane w diagnostyce i monitorowaniu wrodzonych wad metabolizmu” realizowanej wyłącznie w ramach poradni chorób metabolicznych.
- Zagwarantowanie ocenianych badań w ramach AOS i tym samym ograniczenie liczebności pacjentów diagnozowanych i monitorowanych w ramach leczenia szpitalnego może wpłynąć na nieznaczące zmniejszenie kosztów całkowitych diagnostyki i leczenia pacjentów z WWM.

1. Przedmiot i historia zlecenia

Przedmiotem niniejszego raportu jest ocena zasadności zakwalifikowania wysokospecjalistycznych metabolicznych badań laboratoryjnych wykorzystywanych w diagnostyce i monitorowaniu wrodzonych wad metabolizmu jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Podstawa prawna i historia zlecenia: Pismem z 28 lutego 2024 r., znak: DLG.741.55.2023.MN, Minister Zdrowia, na podstawie art. 31c pkt 1, w związku z art. 31n pkt 1 lit a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (t.j. Dz.U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.), zlecił Prezesowi AOTMiT wydanie do dnia 30 kwietnia 2024 rekomendacji w sprawie kwalifikacji niżej wymienionych świadczeń opieki zdrowotnej jako świadczeń gwarantowanych w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej:

- Aminokwasy rozgałęzione w „suchej” kropli krwi - brak kodu ICD-9,
- Profil aminokwasów w osoczu/surowicy lub moczu - brak kodu ICD-9,
- Profil aminokwasów i acylokarnityn w „suchej” kropli krwi - brak kodu ICD-9,
- Profil kwasów organicznych w moczu GC/MS - brak ICD-9,
- Bursztynyloaceton w „suchej” kropli krwi - brak kodu ICD-9,
- Homocysteina całkowita, kwas metylomalonowy i kwas metylocytrynowy w „suchej” kropli krwi - brak kodu ICD-9,
- Pteryny w moczu - brak kodu ICD-9.

Historia korespondencji

Prezes NFZ. Działając na podstawie art. 31c ust. 3 pkt. 2 ustawy o świadczeniach, wystąpiono do Prezesa NFZ z prośbą o przedstawienie opinii dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych (w trybie art. 31a ust. 1 pkt 7 ustawy) w przypadku kwalifikacji wnioskowanych świadczeń.

Do dnia ukończenia opracowania analitycznego nie otrzymano opinii.

Eksperci kliniczni. W toku prac analitycznych zwrócono się do siedmiu ekspertów klinicznych (Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, pięciu Konsultantów Wojewódzkich oraz jednego eksperta klinicznego celem pozyskania informacji dotyczących zasadności realizacji przedmiotowych świadczeń. O przedstawienie opinii eksperckiej zostali poproszeni:

- Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska - Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej,
- Dr n. med. Łukasz Kałużny – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej,
- Dr n. med. Mariola Piotrowska-Depta - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej,
- Prof. dr hab. n. med. Robert Śmigiel - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej,
- Dr n. med. Ewa Starostecka - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej,
- Dr n. med. Jolanta Wierzba – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej,

Do dnia ukończenia opracowania analitycznego nie otrzymano opinii od żadnego z powyższych ekspertów klinicznych.

2. Problem decyzyjny

Wysokospecjalistyczne metaboliczne badania laboratoryjne wykorzystywane są w diagnostyce i monitorowaniu wrodzonych wad metabolizmu (WWM) i obejmują analizy wykonywane z krwi i/lub moczu pacjentów z podejrzeniem (diagnostyka) lub rozpoznaniem (monitorowanie) WWM.

Celem kwalifikacji badań objętych zleceniem Ministra jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) jest optymalizacja diagnostyki i monitorowania terapii pacjentów z wrodzonych wad metabolizmu (WWM), poprzez umożliwienie realizacji badań w ramach AOS i tym samym zmniejszenie liczby pacjentów, u których przedmiotowe badania realizowane są w ramach leczenia szpitalnego.

Rozpoznanie WWM może dotyczyć osoby w każdym wieku. W Polsce rocznie rodzi się ok. 156-220 osób z WWM, które mogą zostać zdiagnozowane m.in. na podstawie wyników badań przesiewowych noworodków. Program badań przesiewowych nie umożliwia jednak diagnostyki pogłębionej (w tym diagnostyki różnicowej) oraz monitorowania choroby. Rozpoznanie choroby, oprócz podstawowych badań laboratoryjnych, badania podmiotowego i przedmiotowego często wymaga wykonania wysokospecjalistycznych badań laboratoryjnych, w tym analiz molekularnych (badań genetycznych). Monitorowanie choroby wymaga cyklicznego wykonywania wysokospecjalistycznych badań laboratoryjnych.

Świadczenia diagnostyki laboratoryjnej będące przedmiotem oceny Agencji w dużej części mogą być obecnie wykonywane w ramach leczenia szpitalnego oraz w ramach wybranych programów lekowych (B.21, B.76, B.109, B.140, B.143). Wykaz świadczeń gwarantowanych z zakresu AOS obejmuje badania laboratoryjne, które mogą częściowo odpowiadać badaniom będącym przedmiotem analizy Agencji (m.in. oznaczenie aminokwasów, leucyny, kwasów organicznych, fenyloalaniny, homocysteiny, acylokarnityny), jednakże zakres badań, technika analityczna, oraz pośrednio wycena, nie pozwalają na wykonanie pełnej diagnostyki oraz monitorowania stanu pacjenta z WWM.

Dane NFZ wskazują, że diagnostyka niektórych pacjentów jest realizowana i rozliczana w ramach kwalifikacji do programów lekowych, szczególnie programu lekowego leczenia tyrozyinemii typu I (B.76), który zapewnia szeroki wybór wysokospecjalistycznych badań laboratoryjnych. Może to być spowodowane brakiem dostępności przedmiotowych badań diagnostycznych w AOS, które zastępczo są wykonywane w ramach kwalifikacji do programów lekowych.

Z uwagi na relatywnie wysoki koszt wysokospecjalistycznych badań laboratoryjnych, szeroki zakres wskazań objętych przedmiotowym zleceniem, pojawianie się nowych WWM, oraz konieczność posiadania doświadczenia w interpretacji wyników badań wysokospecjalistycznych, należy rozważyć ograniczenie warunków realizacji tych badań wyłącznie w ramach poradni chorób metabolicznych.

Podsumowując kwalifikacja wysokospecjalistycznych badań laboratoryjnych jako świadczeń gwarantowanych w ramach AOS umożliwiłaby optymalizację kosztów ponoszonych na monitorowanie terapii pacjentów z WWM poprzez przeniesienie realizacji świadczeń dla części pacjentów z leczenia szpitalnego do AOS.

2.1. Problem zdrowotny

Choroba rzadka to choroba, która występuje rzadziej niż u 1 na 2 000 osób (5 na 10 000 osób) w populacji europejskiej. Choroba ultraradka to taka, która występuje rzadziej niż 1 na 50 000 osób.

W Polsce obowiązuje klasyfikacja chorób wg ICD-10, której szczegółowość jest niewystraszająca do klasyfikacji chorób rzadkich. Choroby rzadkie najczęściej klasyfikuje się dodatkowo za pomocą kodów ORPHA oraz OMIM (szczegółowy opis tych klasyfikacji zawarto w Załączniku).

Aż 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne. Różnorodność kliniczna chorób rzadkich jest ogromna. Mogą one obejmować zespoły wad, izolowane wady rozwojowe, niepełnosprawność intelektualną, choroby neurologiczne, kardiologiczne, nefrologiczne, endokrynologiczne, gastrologiczne, dermatologiczne, okulistyczne, onkologiczne, immunologiczne, czy choroby zakaźne. 50-70% chorób rzadkich dotyczy dzieci. Choroby rzadkie stanowią ogromne wyzwanie zdrowotne i społeczne. Liczba poznanych do tej pory chorób rzadkich wynosi około 8 000 i stale rośnie. Choroby rzadkie, mimo wielkiej różnorodności, mają wiele cech wspólnych (MZ 2024):

- mają zazwyczaj przewlekły lub ciężki przebieg;
- często współistnieją z niepełnosprawnością fizyczną i (lub) intelektualną;
- długość życia chorych jest nierzadko skrócona w stosunku do przeciętnego okresu życia populacji ogólnej;
- w większości są uwarunkowane genetycznie (80%), co wiąże się często ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby u innych osób w rodzinie;
- ustalenie rozpoznania jest często opóźnione;
- koszt diagnostyki i leczenia jest z reguły wysoki;
- leczenie jest obecnie dostępne dla niewielkiego odsetka chorych (5%);

Istnieje wiele podziałów wrodzonych wad metabolizmu. Biorąc pod uwagę skuteczność działań terapeutycznych w stanach nagłych, schorzenia te można podzielić na pięć grup (Giżewska 2024):

- wrodzone wady metabolizmu z objawami intoksykacji metabolicznej
- wrodzone wady metabolizmu z obniżoną tolerancją na głódzenie
- zaburzenia wewnątrzmitochondrialnego metabolizmu energetycznego
- zaburzenia neurotransmisji
- genetycznie uwarunkowane wady metabolizmu z ograniczonymi możliwościami terapeutycznymi w stanach nagłych.

Ze względu na szeroki zakres zlecenia szczegółowy opis chorób metabolicznych zestawiono w załącznikach (patrz Załącznik 6.1 Problem zdrowotny – szczegółowy opis ocenianych wskazań).

2.2. Diagnostyka chorób metabolicznych – techniki diagnostyczne

Diagnostyka chorób metabolicznych na poziomie biochemicznym polega na analizie jakościowej lub ilościowej określonych biomarkerów swoistych dla danej choroby. Potencjalnie każdy materiał może być nośnikiem informacji diagnostycznej: mocz, krew (surowica, osocze, sucha kropla krwi na bibule), płyn mózgowo-rdzeniowy czy inne tkanki. W KŚOZ opisano następujące techniki diagnostyczne:

- Profil aminokwasów w osoczu/surowicy tzn. oznaczenie ilościowe stężeń aminokwasów metodą HPLC (wysokosprawnej chromatografii cieczowej) lub analizatorem. Zależnie od rodzaju wrodzonej wady metabolizmu, monitoruje się różne aminokwasy.
- Profil aminokwasów w "suchej" kropli krwi metodą MS/MS (tandemowej spektrometrii mas) jest analizą półilościową, stosowaną w badaniach przesiewowych noworodków, ale też w skryningu selektywnym; tzn. wykonywaną u osób z klinicznym podejrzeniem wrodzonych wad metabolizmu. W Polsce oznaczamy 15 różnych aminokwasów w tej analizie. Procedura przygotowania próbki jest względnie krótka i prosta. Materiał do badań (sucha kropla krwi na bibule) jest łatwy w przechowywaniu i transporcie (KŚOZ, Diagnostyka 2016).
- Profil kwasów organicznych w moczu badany metodą GC/MS (gazowej spektrometrii mas) zawiera bardzo różne metabolity, które wynikają zarówno z metabolizmu endogennego tj. z choroby, ale też z diety pacjenta, a także z leków, które otrzymuje. Wariantów takich profili jest bardzo dużo, a u tego samego pacjenta badania te pobierane za każdym razem mogą być różne. Potencjalnie analizą tą można wykryć lub zasugerować wrodzone zaburzenia metabolizmu z różnych szlaków: aminokwasów, β -oksydacji kwasów tłuszczowych czy puryn/pirymidyn (KŚOZ, Diagnostyka 2016).

Na podstawie profilu kwasów organicznych można diagnozować acydurie (kwasice metaboliczne), które charakteryzują się akumulacją metabolitów, które nie są obecne lub występują w niewielkiej ilości w warunkach fizjologicznych. Interpretacja profilu kwasów organicznych powinna opierać się na ogólnym wzorcu metabolitów obecnych w moczu w nieprawidłowych ilościach, a nie na indywidualnych nieprawidłowościach (Gallagher 2018).

2.3. Opis technologii medycznych

Potwierdzenie rozpoznania wrodzonej choroby metabolicznej wymaga często wykonania wysokospecjalistycznych badań, w tym analiz molekularnych. Jednak wyniki podstawowych badań

laboratoryjnych w korelacji z wynikami badania podmiotowego i przedmiotowego są niezbędne, aby ukierunkować dalszą diagnostykę.

Profil aminokwasów w osoczu/surowicy lub moczu, aminokwasy rozgałęzione w „suchej” kropli krwi

Badanie profilu aminokwasów pozwala na ilościowe i jakościowe oznaczenie 26 aminokwasów (alaniny, argininy, asparaginy, beta-alaniny, cytruliny, fenyloalaniny, glicyny, glutaminy, histydyny, homoargininy, izoleucyny, kwasu asparaginowego, kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), kwas glutaminowego, leucyny, lizyny, metioniny, ornityny, proliny, sarkozyny, seryny, tauryny, treoniny, tryptofanu, tyrozyny i waliny) w wybranym materiale biologicznym (np. osoczu, surowicy, suchej kropli krwi czy w moczu). Oznaczenie wykonywane jest metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS) i wykorzystywane jest w diagnostyce i monitorowaniu wielu chorób metabolicznych (m.in. acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej).

Oznaczenie aminokwasów rozgałęzionych (leucyny, izoleucyny i waliny) jest wykorzystywane m.in. w monitorowaniu stanu pacjentów z chorobą syropu klonowego. Oznaczenie w suchej kropli krwi można wykonać przy użyciu m.in. chromatografii cieczowej – tandemowej spektrometrii mas (LC-MS/MS)

Profil acylokarnityn w „suchej” kropli krwi

Acylokarnityny są produktami pośrednimi metabolizmu oksydacyjnego, które składają się z grupy acylowej estryfikowanej do cząsteczki karnityny. Pacjenci z defektami katabolizmu aminokwasów rozgałęzionych lub dziedzicznymi zaburzeniami metabolizmu kwasów tłuszczowych gromadzą specyficzne dla choroby acylokarnityny w płynach ustrojowych. Ilościowa metoda oznaczania profilu acylokarnityn w „suchej kropli krwi” jest metodą laboratoryjną pozwalającą na diagnostykę i różnicowanie chorób metabolicznych np. rozróżnienie acydurii propionowej od metylomalonowej. Poza wrodzonymi wadami metabolizmu, nieprawidłowe profile acylokarnityn mogą być także efektem innych stanów klinicznych lub sposobu odżywiania, np. dysfunkcji wątroby lub stosowania diety ketogennej czy przedłużonego głodzenia. (Longo 2022)

Oznaczenie profilu acylokarnityn pozwala na ilościowe i jakościowe oznaczenie m.in. C2 (acetylokarnityny), C3 (propionylokarnityny), C3DC (malonylokarnityny), C4 (butyrylokarnityny/ izobutyrylokarnityny), C4-OH (3-hydroksybutyrylokarnityny/ 3-hydroksyizobutyrylokarnityny), C4DC (metylomalonoylokarnityny /bursztynylokarnityny), C5:1 (tigloilokarnityny/ metylokrotonoylokarnityny), C5 (izowalerylokarnityny/ walerylokarnityny/ 2-metylobutyrylokarnityny/piwalolilokarnityny), C5-OH (3- hydroksyizowalerylokarnityny /2-metylo-3-hydroksybutyrylokarnityny), C5DC (glutarylokarnityny), C6 (heksanoilokarnityny), C6DC (adypilokarnityny/ metyloglutarylokarnityny), C8 (oktanoilokarnityny), C10:2 (dekadienoilokarnityny), C10 (dekanoilokarnityny), C12 (dodekanoilokarnityny), C14 (mirystoilokarnityny), C14:1 (tetradekenoilokarnityny), C16 (palmitoilokarnityny), C16-OH (3-hydroksypalmitoilokarnityny), C18:1 (oleilokarnityny), C18 (stearoilokarnityny), C18-OH (3-hydroksystearoilokarnityny). (DP 2024)

Profil kwasów organicznych w moczu GC/MS.

Analiza profilu kwasów organicznych (OAP ang. organic acid profile) umożliwia identyfikację wrodzonych wad metabolizmu (m.in. np. kwasicy izowalerianowej, kwasicy metylomalonowej, kwasicy propionowej) oraz innych chorób poprzez detekcję specyficznych dla nich, obecnych w moczu patologicznych metabolitów. Badanie wykonywane jest metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC/MS). Na podstawie analizy uzyskanego chromatogramu, można ocenić względne stężenia kilkuset związków organicznych, m.in.: metabolitów glikolizy (kwas mlekowy, kwas pirogronowy), metabolitów cyklu kwasu cytrynowego (kwas cytrynowy, kwas 2-ketoglutarynowy, kwas bursztynowy, kwas jabłkowy, kwas fumarowy), produktów metabolizmu białek czy metabolitów pirymidyn (uracyl, dihydrouuracyl, tymina, dihydrotymina). (Masdiąg 2024)

Bursztynyloaceton w „suchej” kropli krwi

Bursztynyloaceton i jego pochodne powstają w wyniku deficytu enzymu hydrolazy fumaryloacetoacetanu (PAH), który katalizuje ostatni etap metabolizmu tyrozyny. Jego brak prowadzi do powstania alternatywnych metabolitów powodujących uszkodzenie wątroby, nerek i obwodowego układu nerwowego. Oznaczenie bursztynyloacetonu w „suchej” kropli krwi jest jednym z badań diagnostycznych pozwalających na m.in. diagnozę oraz monitorowanie przebiegu choroby. (AOTMiT 2015)

Homocysteina całkowita, kwas metylomalony i kwas metylocytrynowy w „suchej” kropli krwi

Homocysteina to aminokwas powstający z przemian chemicznych naturalnie występującego w organizmie człowieka aminokwasu pochodzenia zwierzęcego – metioniny. Ma on działanie aterogenne oraz wykazuje aktywność prozakrzepową. Upośledzony metabolizm homocysteiny prowadzi do podwyższenia jej stężenia we krwi (hiperhomocysteinemi) co skutkuje nadprodukcją wolnych rodników, indukowanym stresem oksydacyjnym, zaburzeniami w funkcjonowaniu mitochondriów, ogólnoustrojowym stanem zapalnym i zwiększonym ryzykiem rozwoju wielu chorób (m.in. miażdżycy, zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennego, zdarzeń zakrzepowych, rozwoju i progresji raka, osteoporozy, chorób neurodegeneracyjnych). Analizę ilościową homocysteiny w „suchej” kropli krwi można wykonać metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS). (Kapturkiewicz 2024, Koklesova 2021)

Kwas metylomalony (MMA) jest produktem ubocznym szlaku metabolizmu propionianów, w którym aminokwasy rozgałęzione, kwasy tłuszczowe i cholesterol są katabolizowane do propionilo-CoA w mitochondriach. Propionilo-CoA jest następnie przekształcany w D-metylomalonilo-CoA przez karboksylazę propionilo-CoA. Witamina B12 jest m.in. kofaktorem mutazy metylomalonylo-CoA przekształcającej go w sukcyńlo-CoA. Upośledzenie aktywności tego enzymu w następstwie niedoboru witaminy B12 powoduje konwersję metylomalonylo-CoA do kwasu metylomalonowego (MMA) i zwiększenie jego stężenia we krwi. MMA stanowi swoisty marker odzwierciedlający zaopatrzenie organizmu w witaminę B12 z czułością większą niż jej stężenie w surowicy. Ponadto oznaczenie stężenia kwasu metylomalonowego wykorzystuje się m.in. w diagnostyce różnicowej acydurii propionowej od metylomalonowej. (Tejero 2023, Szmydki-Baran 2024)

Kwas metylocytrynowy (MCA) jest kwasem trikarboksylowym pochodzącym z kondensacji propionilo-koenzymu A (CoA) z kwasem szczawiooctowym, półproduktem cyklu Krebsa, przez enzym syntazę cytrynianową. MCA jest inhibitorem utleniania glutaminianu (hamuje aktywność dehydrogenazy glutaminianu) oraz zaburza homeostazę energetyczną mitochondriów. Jest on wykorzystywany jako biomarker do diagnozowania i monitorowania dziedzicznych chorób metabolizmu kwasu propionowego. Akumulację kwasu 2-metylocytrynowego w osoczu obserwuje się w kwasicach metylomalonowych i propionowych, które klinicznie charakteryzują się ciężkimi objawami neurologicznymi. Wyższe poziomy MCA obserwuje się u pacjentów z ciężkim fenotypem i znaczącymi długotrwałymi powikłaniami, ponadto poziomy MCA są na ogół wyższe u pacjentów z acydurią propionową niż z metylomalonową. (Longo 2022)

Pteryny w moczu

Pteryny są niskocząsteczkowymi związkami heterocyklicznymi szeroko rozpowszechnionymi w organizmach żywych, głównie jako zredukowane koenzymy. Utlenione pteryny występują w organizmach żywych głównie jako produkty utleniania tetra- i dihydropteryny i są stosowane w medycynie jako markery stresu oksydacyjnego, fenyloketonurii, stanów zapalnych i aktywacji układu odpornościowego, chorób sercowo-naczyniowych, syntezy neuroprzekazników i nowotworów. Najczęstszymi metodami analitycznymi oznaczania pterydyny są wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC), elektroforeza kapilarna i test immunoenzymatyczny (ELISA). HPLC może być stosowany wraz ze spektrofotometrią, fluorescencją, detekcją elektrochemiczną lub spektrometrią mas. Konkretnymi płynami biologicznymi używanymi do oznaczania pterydyny są surowica krwi, mocz i płyn mózgowo-rdzeniowy. (Buglak 2022)

2.4. Technologie współzależne: leczenie

W celu prześledzenia pełnej ścieżki pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu zebrano informacje o technologiach medycznych stosowanych w ich leczeniu. Przeszukiwaniem objęto leki oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) znajdujące się na Obwieszczeniu MZ oraz technologie oceniane w Agencji od 2020 roku włącznie jako dostępne dla pacjentów w ramach importu docelowego.

W ramach refundacji dostępne są dla pacjentów śsspż, diety eliminacyjne dla pacjentów z fenyloketonurią. W ramach programów lekowych dostępne są leki dla pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (deficyt OTC, ASS/CIT I, ALS, ARG, CPS1), pacjentów z tyrozyნიemią typu I (TYR I), acyduriami organicznymi (MMA,

PA, IVA) oraz innych wybranych chorób metabolicznych (MCG, GA I, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT, deficyt CPT2, deficyt MCAD, CUD, MADD)

W większości pozostałych wskazań dostępne są dla pacjentów śsspz sprowadzane w ramach importu docelowego (MMA, defekty kobalaminozależne, PA, IVA, GA I, MSUD, TYR I-III, CPT 1-2, deficyt VLCAD, deficyt LCHAD, deficyt MCAD deficyt MAD/GA II, deficyt OTC, ASS/CIT I, CIT II, ALS, ARG, NAGS, CPS1).

Dane szczegółowe zestawiono w załącznikach.

2.5. Opis świadczenia opieki zdrowotnej na podstawie KŚOZ

Poniżej przedstawiono opis ocenianych świadczeń opieki zdrowotnej według Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej, przekazanej przy zleceniu Ministra z dnia 28 lutego 2023 r. znak pisma: DLG.741.55.2023.MN, zgodnie z opisem Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej.

Opis proponowanego przedmiotu zlecenia

Proponowane w KŚOZ wysokospecjalistyczne metaboliczne badania laboratoryjne wykorzystywane w diagnostyce i monitorowaniu WWM uwzględniają następujące badania diagnostyczne:

1. Aminokwasy rozgałęzione w „suchej” kropli krwi - brak kodu ICD-9
2. Profil aminokwasów w osoczu/surowicy lub moczu - brak kodu ICD-9
3. Profil aminokwasów i acylokarnityn w „suchej” kropli krwi - brak kodu ICD-9
4. Profil kwasów organicznych w moczu GC/MS - brak ICD-9
5. Bursztynyloaceton w „suchej” kropli krwi - brak kodu ICD-9
6. Homocysteina całkowita, kwas metylomalonowy i kwas metylocytrynowy w „suchej” kropli krwi - brak kodu ICD-9
7. Pteryny w moczu - brak kodu ICD-9

Powyższe badania dedykowane są szerokiej populacji pacjentów z chorobami metabolicznymi, obejmując łącznie 32 wskazania:

1. E71.1 Acyduria metylomalonowa
2. brak kodu ICD-10 Defekty kobalaminozależne
3. E71.1 Acyduria propionowa
4. E71.1 Acyduria izowalerianowa
5. E72.3 Acyduria glutarowa typu I
6. brak kodu ICD-10 Acyduria glutarowa typu II
7. E71.0 Choroba syropu klonowego
8. E70.2 Tyrozynergemia typu I
9. E70.2 Tyrozynergemia typu II
10. E70.2 Tyrozynergemia typu III
11. E70.2 Alkaptonuria
12. brak kodu ICD-10 Defekt transportu karnityny
13. brak kodu ICD-10 Deficyt CPT1
14. brak kodu ICD-10 Deficyt CACT
15. brak kodu ICD-10 Deficyt CPT2
16. brak kodu ICD-10 Deficyt VLCAD
17. brak kodu ICD-10 Deficyt LCHAD
18. brak kodu ICD-10 Deficyt MCAD
19. brak kodu ICD-10 Deficyt SCAD
20. brak kodu ICD-10 Deficyt MADD
21. brak kodu ICD-10 3-metylokrotonyloglicynuria brak kodu ICD-10
22. brak kodu ICD-10 Deficyt OTC
23. E72.2 Deficyt syntetazy argininobursztynianowej
24. E72.2 Deficyt liazy argininobursztynianowej
25. E72.2 Deficyt arginazy
26. brak kodu ICD-10 Deficyt NAGS
27. brak kodu ICD-10 Deficyt CPS1

28. brak kodu ICD-10 Cytrulinemia typu II
29. E70.1 Hiperfenyloalaninemia
30. E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych
31. E88.8 Inne określone wrodzone wady metabolizmu
32. E88.9 Inne nieokreślone wrodzone wady metabolizmu

Zakres świadczenia:

Świadczenia gwarantowane z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Opis świadczenia opieki zdrowotnej:

Niegenetyczne wysokospecjalistyczne metaboliczne badania laboratoryjne wykorzystywane w diagnostyce i monitorowaniu wrodzonych wad metabolizmu obejmują analizy wykonywane z krwi i/lub moczu, próbek pobieranych od pacjenta z podejrzeniem lub rozpoznaniem wrodzonej wady metabolizmu.

W ramach badań z wykorzystaniem krwi przeprowadzane są analizy: z „suchej” kropli krwi zabezpieczonej na bibule, z erytrocytów, z surowicy lub osocza krwi.

Niektóre analizy w kierunku metabolicznego podłoża schorzenia wymagają próbki moczu pacjenta.

Powyższe badania (jako pojedyncze analizy, ale częściej w połączeniu z innymi badaniami) zlecane są u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do diagnostyki w kierunku wrodzonych wad metabolizmu prowadzonej przez ośrodki pediatrii/medycyny metabolicznej. W przypadku badań z krwi i moczu, te są przeprowadzane zarówno w trybie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej jak i w lecznictwie szpitalnym.

Powyższe badania są zlecane przez lekarza podczas wizyty w poradni specjalistycznej (poradni chorób metabolicznych i/lub poradni chorób metabolicznych dla dzieci); materiał do badań jest pobierany przez pielęgniarkę/w punkcie pobrań przy danej poradni.

Pobrane próbki są kierowane do specjalistycznego laboratorium metabolicznego, zgodnie z ustaloną organizacją świadczeń zdrowotnych w danej placówce. O wynikach pacjent informowany jest zgodnie z obowiązującymi zasadami.

Analizy te wykonuje się w diagnostyce, jak i w monitorowaniu leczenia u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu aminokwasów.

Wpływ proponowanego rozwiązania na sytuację:

- 1) **świadczeniobiorców** - zwiększenie dostępności do leczenia oraz ograniczenie wydatków własnych pacjentów, przyspieszenie rozpoznania przy podejrzeniu choroby metabolicznej.
- 2) **świadczeniodawców** - zoptymalizowanie leczenia z wykorzystaniem trybu AOS – zmniejszenie obciążenia personelu w LSZ.
- 3) **płatnika** - zwiększenie finansowania w ramach AOS, zmniejszenie finansowania w zakresie LZS.

2.6. Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac analitycznych nie otrzymano odpowiedzi od ekspertów klinicznych.

2.7. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

2.7.1. Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna (AOS)

W ramach wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie AOS (Rozporządzenie MZ AOS) finansowanych ze środków publicznych, pacjenci mają dostęp do świadczeń gwarantowanych dedykowanych chorobom metabolicznym w ramach: „Porady specjalistycznej – choroby metaboliczne” oraz „Porady specjalistycznej – rzadkie wrodzone wady metabolizmu u dzieci”. W ramach ww. porad pacjenci mają dostęp do badań laboratoryjnych częściowo odpowiadających badaniom będącym przedmiotem zlecenia (m.in. acylokarnityny aminokwasów, fenyloalaniny, homocysteiny, kwasów organicznych, leucyny, neopteryny). Nie ma jednak możliwości rozliczenia wszystkich niezbędnych do diagnostyki WWM badań w ramach jednej wizyty

lekarskiej (jednego produktu rozliczeniowego). Poniżej przedstawiono ww. badania diagnostyczne (patrz Tabela 1).

Tabela 1. Zestawienie wybranych świadczeń gwarantowanych w przypadku badań diagnostycznych realizowanych w ramach AOS

Lp.	Kod klas.	Nazwa	Proponowane świadczenie	Uwagi
108	I02	Acylokarnityny	Profil aminokwasów i acylokarnityn w „suchej” kropli krwi	Brak sprecyzowanego zakresu badania i materiału diagnostycznego
120	I16	Aminokwasy	Profil aminokwasów w osoczu/surowicy lub moczu Profil aminokwasów i acylokarnityn w „suchej” kropli krwi	Brak sprecyzowanego zakresu badania i materiału diagnostycznego
218	L03	Fenylalanina	Profil aminokwasów w osoczu/surowicy lub moczu	Brak sprecyzowanego materiału diagnostycznego Brak świadczenia diagnostycznego dot. indywidualnego oznaczania wszystkich aminokwasów
248	L62	Homocysteina	Homocysteina całkowita, kwas metylomalonowy i kwas metylocytrynowy w „suchej” kropli krwi	Brak sprecyzowanego materiału diagnostycznego; Brak świadczenia diagnostycznego dot. oznaczania kwasu metylomalonowego Brak świadczenia diagnostycznego dot. oznaczania kwasu metylocytrynowego
301	062	Kwasy organiczne	Profil kwasów organicznych w moczu GC/MS	Brak sprecyzowanego zakresu badania i materiału diagnostycznego, metody oznaczenia
314	M65	Leucyna	Aminokwasy rozgałęzione w „suchej” kropli krwi	Brak sprecyzowanego materiału diagnostycznego Brak świadczenia diagnostycznego dot. oznaczania pozostałych aminokwasów rozgałęzionych
340	N19	Neopteryna	Pteryny w moczu	Brak sprecyzowanego materiału diagnostycznego Brak świadczenia diagnostycznego dot. oznaczania pozostałych pteryn
-	-	-	Bursztynyoaceton w „suchej” kropli krwi	Brak świadczenia diagnostycznego dot. oznaczania bursztynyoacetonu w moczu

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 lipca 2013 r. (z póź. zm.) w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Załącznik nr 1.

Badania laboratoryjne przedmiotowo związane z zakresem analizy Agencji, realizowane w ramach **świadczeń pierwszorazowych** w zakresie chorób metabolicznych lub rzadkich wrodzonych wad metabolizmu u dzieci mogą być rozliczane za pomocą produktów rozliczeniowych. Charakterystykę poszczególnych produktów wraz z wyceną przedstawiono w tabeli poniżej (patrz Tabela 2). (Zarządzenie NFZ AOS)

Tabela 2. Rozliczanie wybranych świadczeń gwarantowanych pierwszorazowych z zakresu AOS

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy świadczeń	Charakterystyka grupy	Wartość	
				pkt	zł*
W41	5.30.00.0000041	W41 Świadczenie pierwszorazowe 2-go typu	<ul style="list-style-type: none"> konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1, lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2, lub konieczne wykazanie do 2 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy W5 	100	168,00
W42	5.30.00.0000042	W42 Świadczenie pierwszorazowe 3-go typu	<ul style="list-style-type: none"> konieczne wykazanie co najmniej 2 procedur z listy W2, lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W3, lub konieczne wykazanie od 3 do 4 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy W5, lub konieczne wykazanie do 2 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy W7, lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2 oraz co najmniej jednej procedury z listy W8, lub konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 oraz co najmniej jednej procedury z listy W2 	157	263,76
W43	5.30.00.0000043	W43 Świadczenie	<ul style="list-style-type: none"> konieczne wykazanie co najmniej 2 procedur z listy W3, lub 	195	327,60

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy świadczeń	Charakterystyka grupy	Wartość	
				pkt	zł*
		pierwszorazowe 4-go typu	<ul style="list-style-type: none"> konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W4, lub konieczne wykazanie co najmniej 5 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy W5, lub konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy W7, lub konieczne wykazanie co najmniej 2 procedur z listy W10, lub konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 oraz co najmniej jednej procedury z listy W3 		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Zarządzenia nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r. (z póź. zm.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Uwagi: *średnia cena za 1 punkt = 1,68 zł (obowiązuje do 30.06.2024 r.)

Badania laboratoryjne przedmiotowo związane z zakresem analizy Agencji, realizowane w ramach świadczenia w zakresie chorób metabolicznych lub rzadkich WWM u dzieci dla **pacjentów nie pierwszorazowych** mogą być rozliczane za pomocą produktów rozliczeniowych, których charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej (patrz Tabela 3).

Tabela 3. Rozliczanie wybranych świadczeń gwarantowanych innych niż pierwszorazowe z zakresu AOS

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy świadczeń	Charakterystyka grupy	Wartość	
				pkt	zł
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	<ul style="list-style-type: none"> konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1, lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2, lub konieczne wykazanie do 2 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy W5 	75	126,00
W13	5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	<ul style="list-style-type: none"> konieczne wykazanie co najmniej 2 procedur z listy W2, lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W3, lub konieczne wykazanie od 3 do 4 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy W5, lub konieczne wykazanie do 2 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy W7, lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2 oraz co najmniej jednej procedury z listy W8, lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2 oraz co najmniej jednej procedury z listy W16, lub konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 oraz co najmniej jednej procedury z listy W2 	133	223,44
W14	5.30.00.0000014	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	<ul style="list-style-type: none"> konieczne wykazanie co najmniej 2 procedur z listy W3, lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W4, lub konieczne wykazanie co najmniej 5 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy W5, lub konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy W7, lub konieczne wykazanie co najmniej 2 procedur z listy W10, lub konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 oraz co najmniej jednej procedury z listy W3 	172	288,96

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Zarządzenia nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r. (z póź. zm.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Uwagi: *średnia cena za 1 punkt = 1,68 zł (obowiązuje do 30.06.2024 r.)

W AOS dostępnych jest kilka procedur diagnostycznych częściowo odpowiadających badaniom specjalistycznym będących przedmiotem analizy Agencji (patrz Tabela 4). Nie ma jednak możliwości rozliczenia tych badań w ramach jednego produktu rozliczeniowego. Część z nich (fenyloalanina, homocysteina, acylokanityny, aminokwasy, kasy organiczne) może być rozliczona samodzielnie, natomiast

rozliczenie procedury z listy W1 (m.in. leucyna, neopteryna) wymaga wykazania minimum 3 procedur z tej listy.

Tabela 4. Wybrane procedury ICD-9 realizowane w AOS, w ramach świadczeń w zakresie chorób metabolicznych lub rzadkich wrodzonych wad metabolizmu u dzieci

Lista	ICD-9 (wybrane pozycje)
W1	<ul style="list-style-type: none"> • M65 Leucyna • N19 Neopteryna
W2	<ul style="list-style-type: none"> • L03 Fenyloalanina
W3	<ul style="list-style-type: none"> • L62 Homocysteina
W4	<ul style="list-style-type: none"> • I02 Acylokarnityny • I16 Aminokwasy • O62 Kwasy organiczne

2.7.2. Programy Lekowe

Część badań specjalistycznych będących przedmiotem zlecenia MZ można wykonać w ramach kwalifikacji lub diagnostyki programów lekowych dedykowanych pacjentom z wybranymi chorobami metabolicznymi.

Oznaczenie ilościowe stężenia aminokwasów w osoczu wykonywane jest w ramach kwalifikacji do programów lekowych:

- B.76. Leczenie tyrozydemii typu 1 (HT-1) E70.2,
- B.140. Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu moczniowego (E72.2),
- B.143. Leczenie kwasem kargluminowym chorych z acyduriami organicznymi (propionową, metylomalanową i ziwalerianową (E71.1) (oznaczenie w osoczu lub surowicy),

W ramach monitorowania stanu zdrowia pacjenta oznaczenie ilościowe stężenia aminokwasów w osoczu wykonywane jest w programach lekowych:

- B.76. Leczenie tyrozydemii typu 1 (HT-1) E70.2,
- B.140. Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu moczniowego (E72.2),
- B.143. Leczenie kwasem kargluminowym chorych z acyduriami organicznymi (propionową, metylomalanową i ziwalerianową (E71.1) (oznaczenie w osoczu lub surowicy),
- B.21. Leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii (ICD-10 E 72.1) (oznaczenie metioniny we krwi).

Dodatkowo oznaczenie profilu aminokwasów w moczu wykonuje się niekiedy w ramach kwalifikacji do programu lekowego B.140. Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu moczniowego (E72.2) (oznaczenie wykonywane w przypadku podejrzenia zespołu HHH).

Badanie profilu acylokarnityn w „suchej” kropli krwi wykonywane jest w ramach kwalifikacji do programów lekowych:

- B.109. Leczenie uzupełniające L-karnityną w wybranych chorobach metabolicznych (E71.1, E71.3, E72.3),
- B.143. Leczenie kwasem kargluminowym chorych z acyduriami organicznymi (propionową, metylomalanową i ziwalerianową (E71.1)
- B.21. Leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii (ICD-10 E 72.1) (oznaczenie metodą MS/MS; bez informacji dot. metody pobrania próbki).

W ramach monitorowania stanu zdrowia pacjenta oznaczenie profilu acylokarnityn w suchej kropli krwi wykonywane jest w programie lekowym: B.109. Leczenie uzupełniające L-karnityną w wybranych chorobach metabolicznych (E71.1, E71.3, E72.3).

Badanie profilu kwasów organicznych w moczu GC/MS wykonywane jest w ramach kwalifikacji do programów lekowych:

- B.76. Leczenie Tyrozynemii typu 1 (HT-1) E70.2,
- B.143. Leczenie kwasem kargluminowym chorych z acyduriami organicznymi (propionową, metylomalonową i ziwalerianową (E71.1)
- B.21. Leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii (ICD-10 E 72.1).

Badanie bursztynyloacetonu w „suchej” kropli krwi wykonywane jest w ramach kwalifikacji oraz monitorowania stanu pacjenta w programie lekowym: B.76. Leczenie Tyrozynemii typu 1 (HT-1) E70.2.

Oznaczenie homocysteiny całkowitej we krwi wykonywane jest w ramach kwalifikacji do programu lekowego: B.21. Leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii (ICD-10 E 72.1) (brak sprecyzowanej metody pobrania próbki krwi).

Badanie pteryn w moczu oraz oznaczenia w suchej kropli krwi: profilu aminokwasów, aminokwasów rozgałęzionych, kwasu metylocytrynowego i kwasu metylomalonowego nie są wykonywane w ramach programów lekowych. Ilościowe oznaczanie kwasu metylomalonowego w moczu wykonywane jest podczas kwalifikacji do programu lekowego B.21. Leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii (ICD-10 E72.1).

Z danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wynika, że do ww. badań diagnostycznych realizowanych w ramach kwalifikacji do określonych programów lekowych kierowana jest grupa pacjentów z podejrzeniem różnych chorób metabolicznych, która ostatecznie nie kwalifikuje się do leczenia w ramach danego programu. Może to być spowodowane brakiem dostępności przedmiotowych badań diagnostycznych w AOS, które można jednak wykonać w ramach kwalifikacji do programów lekowych.

W konsekwencji takiego działania leczenie pacjentów, którzy ostatecznie zostaną zakwalifikowani do programu lekowego (np. pacjentów z tyrozynemią typu 1 do programu B.76.) może być odwleczone w czasie ze względu na potencjalnie dłuższy czas oczekiwania na kwalifikację do programu.

Szczegółowe informacje dotyczące zakresu badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu lekowego wraz z średnim rocznym kosztem tych badań oraz liczebnością populacji biorących udział w kwalifikacji do programu oraz będących leczonym w ramach programu lekowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Programy lekowe w ramach, których pacjenci mogą mieć zrealizowane przedmiotowe badania laboratoryjne (na etapie kwalifikacji do programu/monitorowania leczenia)

Program lekowy	Wybrane badania diagnostyczne:	Koszt/pacjent/rok* [zł]
B.76. Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1) E70.2	Kwalifikacja <ul style="list-style-type: none"> • profil kwasów organicznych w moczu metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią masową (GC/MS) na obecność bursztynyloacetonu; • bursztynyloaceton w „suchej” kropli krwi metodą tandemowej spektrometrii mas; • poziom alfa-fetoproteiny • oznaczenie ilościowe stężenia aminokwasów w osoczu; • mocznik, kreatynina we krwi; • kwas moczowy we krwi i moczu; • kreatynina w moczu. 	628
	Monitorowanie leczenia co 3-6 miesięcy. U niemowląt monitorowanie leczenia przeprowadzane jest co miesiąc. <ul style="list-style-type: none"> • bursztynyloaceton w „suchej” kropli krwi metodą tandemowej spektrometrii mas; • poziom alfa-fetoproteiny; • oznaczenie ilościowe stężenia aminokwasów w osoczu; • mocznik, kreatynina we krwi; • kwas moczowy we krwi i moczu; • kreatynina w moczu; 	5197
B.109. Leczenie uzupełniające L-karnitiną w wybranych chorobach	Kwalifikacja <ul style="list-style-type: none"> • stężenie karnityny wolnej; • stężenie karnityny całkowitej, • profil acylkarnityn w suchej kropli krwi metodą tandemowej spektrometrii mas. 	b.d.
	Monitorowanie leczenia raz na 180 dni:	357

Program lekowy	Wybrane badania diagnostyczne:	Koszt/pacjent/rok* [zł]
metabolicznych (E71.1, E71.3, E72.3)	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie karnityny wolnej; • stężenie karnityny całkowitej; • profil acylokarnityn w suchej kropli krwi metodą tandemowej spektrometrii mas. 	
B.140. Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (E72.2)	Kwalifikacja <ul style="list-style-type: none"> • stężenie amoniaku we krwi; • profil aminokwasów w osoczu; • wydalanie kwasu orotowego w moczu (metodą ilościową); • przy podejrzeniu zespołu HHH - profil aminokwasów w moczu; • przy podejrzeniu deficytu liazy argininobursztynianu – poziom argininobursztynianu we krwi lub moczu; 	b.d.
	Monitorowanie leczenia co najmniej raz na 180 dni: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie amoniaku we krwi; • stężenie aminokwasów w osoczu; 	422**
B.143. Leczenie kwasem kargluminowym chorych z acyduriami organicznymi (propionową, metylomalonową i izowalerianową (E71.1)	Kwalifikacja <ul style="list-style-type: none"> • stężenie amoniaku w osoczu; • ilościowe oznaczenie stężenia aminokwasów (glutamina, izoleucyna, leucyna, walina, glicyna, metionina, treonina) w osoczu/surowicy; • profil kwasów organicznych w moczu metodą GC/MS; • profil acylokarnityn w suchej kropli krwi; 	b.d.
	Monitorowanie leczenia co najmniej raz na 180 dni: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie amoniaku w osoczu; • ilościowe oznaczenie stężenia aminokwasów (glutamina, izoleucyna, leucyna, walina, glicyna, metionina, treonina) w osoczu/surowicy; 	b.d.
B.21. Leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii (ICD-10 E72.1)	Kwalifikacja <ul style="list-style-type: none"> • homocysteina całkowita we krwi; • profil kwasów organicznych moczu metodą GC/MS z ilościową oceną wydalania kwasu metylomalonowego; • profil acylokarnityn metodą MS/MS; 	b.d.
	Monitorowanie leczenia raz na 180 dni: <ul style="list-style-type: none"> • homocysteina całkowita we krwi; • metionina we krwi (aminoacydogram); 	2740

Skróty: *dane NFZ za rok 2022; **dane NFZ za I połowę 2023 roku.

2.7.3. Badania przesiewowe noworodków

Badania przesiewowe noworodków są to masowe badania przesiewowe obejmujące wszystkie noworodki. Badania te mają na celu wczesne wykrycie niektórych wrodzonych wad rozwojowych noworodka i wdrożenie postępowania leczniczego.

Aktualnie w Polsce funkcjonuje Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2026 w ramach którego wykonywane są badania przesiewowe pozwalające wykryć m.in. wady metabolizmu takie jak: hiperfenyloalaninemia, choroba syropu klonowego, homocystynuria, hipermetioninemia, acyduria argininowo-bursztynianowa, cytrulinemia typu I, cytrulinemia typu II, tyrozynergia typu I, tyrozynergia typu II, deficyt MCAD, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, acyduria glutarowa II (deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA), deficyt CPT I, deficyt CPT II, deficyt translokazy karnityny, deficyt transportera karnityny (pierwotny deficyt karnityny), Deficyt liazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA, acyduria glutarowa typu I, acyduria propionowa, acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, 3- metylokrotonyloglicynuria, deficyt wielu karboksylaz. (PBPB 2019)

Celem wykrycia ww. chorób metabolicznych wykonywane są badania diagnostyczne genetyczne oraz biochemiczne m.in. takie jak:

- oznaczenie aminokwasów (np. metioniny, fenyloalaniny, tyrozyny, waliny, leucyny, izoleucyny) oraz acylokarnityn w „suchej” kropli krwi metodą MS/MS,

- oznaczenie aminokwasów (np. cysteiny, fenyloalaniny, tyrozyny, waliny, leucyny, izoleucyny) w osoczu metodą HPLC,
- oznaczenie profilu pteryn w moczu,
- oznaczenie kwasów organicznych (np. kwasu metylocytrynowego, kwasu orotowego, kwas glutarowego, kwasu metylomalowego) w moczu metodą GC/MS,
- oznaczenie bursztyniloacetonu w „suchej” kropli krwi metodą MS/MS. (PBPN 2019)

Pacjenci, u których wykryto ww. wady rozwojowe mają dalszą diagnostykę oraz leczenie w ramach leczenia szpitalnego lub ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

2.7.4. Leczenie szpitalne

W wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Rozporządzenie MZ LSZ) diagnostyka jest elementem świadczeń scharakteryzowanych rozpoznaniem, w ramach których realizowana może być m.in. diagnostyka i monitorowanie pacjentów z WWM. Aktualnie większość badań będących przedmiotem zlecenia MZ, realizowana jest podczas hospitalizacji pacjenta i finansowana w ramach systemu jednorodnych grup pacjentów (JGP). Wykaz ww. świadczeń przedstawiono w Załączniku w Rozdziale 6.5 (patrz Tabela 18).

Diagnostyka oraz leczenie pacjentów stanowiących populację wskazaną w KŚOZ możliwe jest do rozliczenia (w zależności od wieku, rozpoznania, wykonanych procedur) w ramach wskazanych poniżej produktów rozliczeniowych:

- K28E Wrodzone wady metaboliczne > 65 r.ż. (kod produktu: 5.51.01.0010065),
- K28F Wrodzone wady metaboliczne > 17 r.ż. < 66 r.ż. (kod produktu: 5.51.01.0010066),
- N22 Noworodek wymagający intensywnej terapii (kod produktu: 5.51.01.0013022),
- N24 Noworodek wymagający szczególnej opieki (kod produktu: 5.51.01.0013024),
- N25 Noworodek wymagający wzmożonego nadzoru (kod produktu: 5.51.01.0013025),
- P11 Poważne choroby żołądkowo-jelitowe i metaboliczne (kod produktu: 5.51.01.0014011),
- P12 Inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe i metaboliczne (kod produktu: 5.51.01.0014012),
- P52 Wrodzone wady metaboliczne < 18 r.ż. (kod produktu: 5.51.01.0014052).

Szczegółowe informacje dotyczące wymagań formalnych, które należy spełnić celem rozliczenia powyższych produktów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wybrane produkty rozliczeniowe umożliwiające rozliczenie przedmiotowych świadczeń diagnostycznych

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wymagania (wybrane)
Choroby układu dokrewnego			
K28E	5.51.01.0010065	Wrodzone wady metaboliczne > 65 r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> • wymagane wskazanie rozpoznania zasadniczego z listy rozpoznań K28E; • wiek >65 r.ż.
K28F	5.51.01.0010066	Wrodzone wady metaboliczne > 17 r.ż. < 66 r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> • wymagane wskazanie rozpoznania zasadniczego z listy rozpoznań K28E; • wiek > 17 r.ż. < 66 r.ż.
Położnictwo i opieka nad noworodkiem			
N22	5.51.01.0013022	Noworodek wymagający intensywnej terapii	<ul style="list-style-type: none"> • wymagane wskazanie co najmniej dwóch procedur z listy procedur N22a oraz rozpoznania zasadniczego i współistniejącego z listy dodatkowej N7; wiek < 12 tyg.ż. lub • wymagane wskazanie co najmniej dwóch procedur z listy procedur N22a oraz rozpoznania zasadniczego z listy dodatkowej N8 i dwóch rozpoznań współistniejących z listy dodatkowej N7; wiek < 12 tyg.ż., lub • wymagane wskazanie rozpoznania zasadniczego H35.1 Retinopatia wcześniaków oraz wymagane wskazanie co najmniej po jednej procedurze z listy procedur N22a i z listy N22b, wiek < 26 tyg. ż.
N24	5.51.01.0013024	Noworodek wymagający szczególnej opieki	<ul style="list-style-type: none"> • wymagane wskazanie procedury z listy procedur N24a oraz rozpoznania zasadniczego z listy dodatkowej N7, lub

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wymagania (wybrane)
			<ul style="list-style-type: none"> rozpoznania zasadniczego z listy dodatkowej N8; wiek < 8 tyg. ż., lub wymagane wskazanie dwóch procedur z listy procedur N24b oraz rozpoznania zasadniczego z listy dodatkowej N7, lub rozpoznania zasadniczego z listy dodatkowej N8; wiek < 8 tyg. ż.
N25	5.51.01.0013025	Noworodek wymagający wzmożonego nadzoru	<ul style="list-style-type: none"> wymagane wskazanie co najmniej trzech procedur z listy procedur N25 oraz rozpoznania zasadniczego z listy dodatkowej N7 lub N8; wiek < 4 tyg. ż.
Choroby dzieci - leczenie zachowawcze			
P11	5.51.01.0014011	Poważne choroby żołądkowo-jelitowe i metaboliczne	<ul style="list-style-type: none"> wymagane wskazanie rozpoznania zasadniczego z listy rozpoznań P11; wiek < 18 r.ż.
P12	5.51.01.0014012	Inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe i metaboliczne	<ul style="list-style-type: none"> wymagane wskazanie rozpoznania zasadniczego z listy rozpoznań P12; wiek < 18 r.ż.
P52	5.51.01.0014052	Wrodzone wady metaboliczne < 18 r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> wymagane wskazanie rozpoznania zasadniczego z listy rozpoznań P52; wiek < 18 r.ż.

Uwagi: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wyskospecjalistyczne

2.8. Wcześniejsze oceny Agencji związane z przedmiotowym zleceniem

Zasadność zakwalifikowania przedmiotowych wyskospecjalistycznych badań laboratoryjnych jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Dotychczas ocenie poddane były jedynie technologie medyczne wykorzystywane w terapii pacjentów z chorobami metabolicznymi stanowiących populację osób których dotyczą przedmiotowe badania diagnostyczne. Ocenie poddana była zasadność refundacji produktów leczniczych stosowanych w leczeniu rzadkich chorób metabolicznych (m.in. triheptanoina w leczeniu pacjentów z deficytem VLCAD) oraz liczne środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego w kontekście zwiększenia dostępności dla pacjentów w ramach importu docelowego.

2.9. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 11-12 marca 2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji oraz wytycznych klinicznych odnoszących się do diagnostyki oraz monitorowania wybranych chorób metabolicznych.

Odnaleziono wytyczne dotyczące chorób takich jak: acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa (Forny 2020, EMID 2014), defekty kobalaminozależne (Huemer 2017), acyduria izowalerianowa (EMID 2014), acyduria glutarowa typu I (Boy 2022, EMID 2014), Deficyt MAD (syn. acyduria glutarowa typu II) MHP 2022, ACMG 2022), choroba syropu klonowego (BIMDG 2018), tyrozynemia typu I (Chinsky 2017), deficyt VLCAD (VLCAD 2020), deficyt SCAD (G2M 2021), deficyt OTC (EMID 2014), deficyt NAGS (EMID 2014), deficyt CPS1 (EMID 2014, Heberle 2019), hiperfenyloalaninemia (Sprosen 2017).

Jednocześnie nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do diagnostyki i leczenia chorób takich jak: tyrozynemia typu II, tyrozynemia typu III, alkaptonuria, defekt transportu karnityny, deficyt CACT, deficyt CPT2, deficyt LCHAD, Deficyt MCAD, 3-metylokrotonyloglicynuria, oraz zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych.

Wszystkie wytyczne zalecają wykonanie oznaczeń jakościowych oraz ilościowych określonych produktów przemiany materii w materiale biologicznym m.in. w osoczu, surowicy czy moczu. Wykonywanie przedmiotowych badań zalecane jest celem wykrycia i różnicowania wad metabolicznych lub monitorowania leczenia pacjentów już zdiagnozowanymi chorobami metabolicznymi. Jednocześnie wytyczne zalecają, aby u każdego pacjenta z biochemicznym rozpoznaniem danej choroby metabolicznej zostały dodatkowo wykonane molekularne badania genetyczne.

Autorzy większości wytycznych nie odnoszą się do technik laboratoryjnych, którymi miałyby być wykonywane oznaczenia np. profilu kwasów organicznych w moczu (Boy 2022, G2M 2021, Forny 2020, EMID 2014, MHP 2022, ACMG 2022). W części wytycznych nie została również sprecyzowana zalecana technika pobrania próbki krwi do badania (tj. konieczność wykonywania z suchej kropli krwi badań takich jak oznaczanie m.in. profilu aminokwasów i acylokarnityn (G2M 2021, VLCAD 2020, Heberle 2019, Huemer 2017, EMID 2014), bursztynioacetonu (Chinsky 2017) czy homocysteiny i kwasu metylomalonowego (Huemer 2017).

Poniżej przedstawiono zestawienie jednostek chorobowych w których zalecane jest wykonanie wybranych procedur diagnostycznych (patrz Tabela 7).

Szczegółowe wytyczne kliniczne dotyczące diagnostyki i monitorowania leczenia pacjentów z wybranymi chorobami metabolicznymi zostały zamieszczone w Załączniku (patrz Tabela 15).

Tabela 7. Zestawienie wybranych jednostek chorobowych w jakich zalecane są poszczególne procedury diagnostyczne

Procedura	Jednostka chorobowa w jakiej wykonuje się daną procedurę (wybrane pozycje)	
	Diagnostyka	Monitorowanie
Aminokwasy rozgałęzione w „suchej” kropli krwi	-	Choroba syropu klonowego
Profil aminokwasów w osoczu/surowicy lub moczu	Acyduria metylomalonowa (MMA) Acyduria propionowa (PA) Defekty kobalaminozależne Choroba syropu klonowego (MSUD) Tyrozynemia typu I (TYR I) Deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej 1 (Deficyt CPS1) Hiperfenyloalaninemia (HPA) Deficyt transkarbamoilazy ornitynowej (Deficyt OTC)*** Deficyt syntazy N-acetyloglutaminianu (Deficyt NAGS)*** Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu I (Deficyt CPT1)*** Deficyt liazy argininobursztynianowej (Deficyt ALS)*** Deficyt syntetazy argininobursztynianowej (Deficyt ASS)*** Deficyt arginazy (deficyt ARG)***	Acyduria metylomalonowa (MMA) Acyduria propionowa (PA) Acyduria izowalerianowa (IVA) Acyduria glutarowa typu I (GA I)
Profil aminokwasów i acylokarnityn w „suchej” kropli krwi	Acyduria metylomalonowa (MA) Acyduria propionowa (PA) Defekty kobalaminozależne** Acyduria izowalerianowa (IVA)** Acyduria glutarowa typu I (GA I) Acyduria glutarowa typu II (GA II) syn. Deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA (Deficyt MAD)** Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA (bardzo) długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (Deficyt VLCAD)** Deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej 1 (Deficyt CPS1)** Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (Deficyt SCAD)** Deficyt transkarbamoilazy ornitynowej (Deficyt OTC)*** Deficyt syntazy N-acetyloglutaminianu (Deficyt NAGS)*** Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu I (Deficyt CPT1)*** Deficyt liazy argininobursztynianowej (Deficyt ALS)*** Deficyt syntetazy argininobursztynianowej (Deficyt ASS)*** Deficyt arginazy (deficyt ARG)***	Acyduria izowalerianowa (IVA)** Acyduria glutarowa typu II (GA II) syn. Deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA (Deficyt MAD)** Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA (bardzo) długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (Deficyt VLCAD)** Acyduria glutarowa typu I (GA I)
Profil kwasów organicznych w moczu GC/MS*	Acyduria metylomalonowa (MA) Acyduria propionowa (PA) Acyduria izowalerianowa (IVA) Acyduria glutarowa typu I (GA I) Acyduria glutarowa typu II (GA II) syn. Deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA (Deficyt MAD) Deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej 1 (Deficyt CPS1) Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (Deficyt SCAD)	Deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA (Deficyt MAD) syn. Acyduria glutarowa typu II (GA II)

Procedura	Jednostka chorobowa w jakiej wykonuje się daną procedurę (wybrane pozycje)	
	Diagnostyka	Monitorowanie
	Deficyt transkarbamoilazy ornitynowej (Deficyt OTC)*** Deficyt syntazy N-acetyloglutaminianu (Deficyt NAGS)*** Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu I (Deficyt CPT1)*** Deficyt liazy argininobursztynianowej (Deficyt ALS)*** Deficyt syntetazy argininobursztynianowej (Deficyt ASS)*** Deficyt arginazy (deficyt ARG)***	
Bursztynioaceton w „suchej” kropli krwi	Tyrozynemia typu I (TYR II)**	-
Homocysteina całkowita, kwas metylomalony i kwas metylocytrynowy w „suchej” kropli krwi	Acyduria metylomalonowa (MA) Acyduria propionowa PA (różnicowanie PA do MMA) Defekty kobalaminozależne** - diagnostyka różnicowa Hiperfenyloalaninemia (HPA)	Acyduria metylomalonowa (MMA)** Acyduria propionowa (PA)**
Pteryny w moczu	Hiperfenyloalaninemia (HPA) - diagnostyka różnicowa	-

*Uwagi: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej; * Wytyczne nie precyzują techniki laboratoryjnej do oznaczania kw. organicznych w moczu; **Brak informacji na temat techniki oznaczania (czy z suchej kropli krwi); ***Diagnostyka różnicowa przyczyny hiperamonemii*

3. Analiza kliniczna

Świadczenia diagnostyczne będące przedmiotem analizy Agencji są badaniami powszechnie stosowanymi w diagnostyce licznych chorób i monitorowaniu stanu zdrowia pacjenta. Potwierdzenie rozpoznania wrodzonej choroby metabolicznej wymaga często wykonania dodatkowo wysokospecjalistycznych badań, w tym analiz molekularnych. Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych w korelacji z wynikami badania podmiotowego i przedmiotowego są niezbędne, aby ukierunkować dalszą diagnostykę.

Z uwagi na niską jakość lub brak dowodów klinicznych dotyczących leczenia chorób rzadkich, w tym wrodzonych wad metabolizmu odstępiono od przeglądu systematycznego literatury. Celem oceny indywidualnych korzyści wynikających z wczesnej diagnostyki i leczenia wybranych chorób metabolicznych przeprowadzono wyszukiwanie niesystematyczne opublikowanych dowodów naukowych odnoszących się do wpływu wczesnej diagnostyki na zmianę naturalnego przebiegu ocenianych wskazań.

Odnaleziono 27 publikacji naukowych (Chen 2022, Corado 2022, El-Hattab 2016, HAS 2011, HAS 2020, HRSA 2023, King 2017, Larson 2019, Leslie 2023, Lichter-Konecki 2022, Lipiński 2021, Manoli 2022, Mew 2017, Mütze 2024, NORD 2020, Prasun 2020, Prasun 2022, Quinonez 2022, Saheki 2017, Sharabi 2023, Shchelochkov 2016, Sloan 2021, Sreenath Nagamani 2019, Strauss 2020, Sun 2020, Wieser 2019 Wolfe 2018) dotyczących 28 chorób metabolicznych, których analiza wskazała, że:

- choroby metaboliczne można podzielić na choroby o wczesnym początku (objawy są widoczne od pierwszych dni życia) oraz o późnym początku,
- wczesna diagnoza chorób metabolicznych pozwala na wczesne wdrożenie terapii, często nawet zanim u pacjenta wystąpią pierwsze objawy choroby,
- odpowiednio wczesne i skuteczne leczenie może przyczynić się do zmniejszenia nasilenia objawów choroby (np. acydurii metylomalonowej, defektów kobalaminozależnych) lub nawet prawie całkowitej eliminacji objawów pierwotnych lub wtórnych choroby (np. acydurii glutarowej typu I, choroby syropu klonowego, deficytu arginazy, deficytu wielu dehydrogenaz acylo-CoA czy deficytu dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych),
- w przypadku części chorób metabolicznych (np. związanych z zaburzeniami cyklu mocznikowego) nawet pomimo wczesnego i agresywnego leczenia występuje wysoka śmiertelność. Większość osób, które przeżyły okres niemowlęcy cierpi na poważne opóźnienie rozwoju i wysokie ryzyko zaostrzenia choroby w późniejszym wieku,
- leczenie większości analizowanych chorób metabolicznych bazuje na odpowiednim postępowaniu dietetycznym wraz z suplementacją (w ramach refundacji dostępne są w Polsce diety eliminacyjne dla pacjentów z fenyloketonurią. Środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego dla pacjentów z innymi chorobami metabolicznymi dostępne są w ramach programów lekowych (m.in. dla pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, pacjentów z TYR I, acyduriami organicznymi, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD) lub w ramach importu docelowego (m.in. dla pacjentów z defektami kobalaminozależnymi, PA, IVA, GA I, MSUD, TYR I-III, CPT 1-2, deficyt OTC),
- w ramach leczenia niektórych chorób metabolicznych stosuje się również farmakoterapię (głównie celem leczenia objawowego) przy czym część technologii lekowych nie jest objęta refundacją w Polsce (np. saptopteryna stosowana w leczeniu hiperfenyloalaninemii, glutaminian karbamylu stosowany w leczeniu m.in. deficytu syntazy N-acetyloglutaminianu oraz deficytu syntetazy karbamoilofosforanowej 1 czy triheptanoina w deficycie VLCAD).

Szczegółowe wyniki analizy klinicznej zamieszczono w Załączniku (patrz Tabela 17).

4. Analiza wpływu system ochrony zdrowia

4.1. Opinia Prezesa NFZ

Do dnia zakończenia prac analitycznych w ramach przedmiotowego opracowania nie otrzymano opinii Prezesa NFZ.

4.2. Analiza wpływu na budżet

4.2.1. Oszacowanie wg KŚOZ

W opisie KŚOZ wskazano, że średnio w roku badania metaboliczne zlecane są u co najmniej około 2 000 pacjentów. Ogółem liczba wymienionych badań (stanowiących przedmiot zlecenia), wykonywanych w ciągu roku wynosi średnio ponad 10 000.

Przewidywane skutki finansowe przedmiotowego wniosku związane będą z przesunięciem kosztów niegenetycznych wysokospecjalistycznych badań metabolicznych z lecznictwa szpitalnego do AOS. Obecnie absolutna większość (tj. ponad 90%) tych badań zleczanych jest podczas hospitalizacji.

Tabela 8. Szacowana liczba wysokospecjalistycznych badań metabolicznych, przy założeniu, że około połowa badań byłaby wykonywana w ramach wizyty w AOS

Nazwa badania	Cena jednostkowa badania (zł)	Przewidywana szacowana liczba wykonywanych badań w ciągu roku
Aminokwasy rozgałęzione w SKK	190	300
Aminokwasy w osoczu	250	2 500
Aminokwasy w moczu	250	200
Profil aminokwasów i acylokarnityn w SKK met. tandem MS	190	3 000
Kwasy organiczne w moczu met. GC/MS	280	2 500
Bursztynyloaceton w SKK	220	100
Homocysteina, kwas metylomalonowy i metylocytrynowy w SKK	280	100
Pteryiny w moczu	260	300

4.2.2. Oszacowanie własne Agencji

Założono, że przedmiotowe świadczenie będzie wykorzystywane głównie do pogłębionej diagnostyki pacjentów zidentyfikowanych w ramach Programu badań przesiewowych noworodków w Polsce oraz w ramach monitorowania terapii pacjentów zdiagnozowanych.

4.2.2.1. Metodyka i sposób przeprowadzenia analizy

Poniżej przedstawiono założenia i metodykę analizy potencjalnych skutków finansowych w przypadku ewentualnego objęcia refundacją ocenianego świadczenia.

1. Założenia ogólne:

- a. Wysokospecjalistyczne metaboliczne badania laboratoryjne będą wykorzystywane zarówno do diagnostyki jak i monitorowania pacjentów z wrodzonymi wadami metabolicznymi.
- b. Realizacja procedury będzie odbywała się w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.
- c. Świadczeniem zostaną objęci pacjenci w każdym wieku z podejrzeniem wrodzonej wady metabolicznej (kwalifikacja) oraz z potwierdzoną wrodzoną wadą metaboliczną (monitorowanie).

2. Horyzont czasowy: dwa lata

Przyjęto dwuletni horyzont analizy, założono że w kolejnych latach liczebność pacjentów kierowanych na pogłębioną diagnostykę w kierunku WWM i pacjentów leczonych będzie się zwiększać.

3. Perspektywa: płatnika publicznego**4. Liczebność populacji:**

Założenia populacyjne oparto na danych zawartych w: danych sprawozdawczych SWIAD-NFZ z 2022 r., danych epidemiologicznych (zachorowalności), danych zawartych w ocenach Agencji związanych ze zleceniem, oraz Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej (patrz Rozdział 4.2.2.2).

5. Koszt badań:

Oparto się na danych rozliczeniowych zawartych w: danych sprawozdawczych SWIAD-NFZ, które zestawiono z danymi w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej.

4.2.2.2. Oszacowanie wielkości populacji docelowej

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej zestawiono dane zawarte z KŚOZ (ok. 2 000 pacjentów rocznie i ok. 10 000 badań rocznie) z danymi epidemiologicznymi (nowe zachorowania rocznie) oraz danymi NFZ oraz MZ obejmującymi liczebność pacjentów korzystających z terapii dostępnych w programów lekowych, refundowanych leków lub śsspz dostępnych w aptece na receptą czy w ramach importu docelowego.

Diagnostyka (Nowe zachorowania)

Roczną liczebność nowych zachorowań oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych (zachorowalność) oraz rocznej liczby żywych urodzeń w Polsce (305 132 dzieci, GUS 2022). **Rocznie** można spodziewać się w Polsce **ok. 220 nowych zachorowań na WWM** (patrz Tabela 9).

Konieczność wykonania pogłębionej diagnostyki WWM może dotyczyć również pacjentów w późniejszym wieku, z uwagi na różny czas pojawienia się pierwszych objawów choroby. Dane sprawozdawcze NFZ dla programu lekowego leczenia tyrozydemii typu I wykazują, że liczba pacjentów, u których w ciągu roku sprawozdawano kwalifikację do programu lekowego (853 pacjentów) znacznie przewyższa potencjalną liczbę nowych zachorowań wynikającą z epidemiologii ocenianych wskazań (220 pacjentów). Może to wynikać z wykorzystywania kwalifikacji do programu lekowego jako formy finansowania pogłębionej diagnostyki WWD lub monitorowania pacjenta niebędącego w programie lekowym.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz że u części pacjentów diagnostyka WWM może być realizowana w ramach leczenia szpitalnego przyjęto arbitralnie założenie konserwatywne, że **liczebność populacji wymagającej diagnostyki WWM wynosi ok. 2 000 pacjentów rocznie**.

Monitorowanie (Leczeni obecnie)

Roczną liczebność pacjentów zdiagnozowanych i leczonych oszacowano na podstawie danych sprawozdawczych NFZ oraz danych MZ przekazanych wcześniej Agencji, która 2 417 pacjentów leczonych w Polsce na podstawie danych sprawozdawczych dot. importu docelowego oraz innych form finansowania terapii (patrz Tabela 10).

Z uwagi na relatywnie dużą spójność w oszacowaniu liczebności między KŚOZ i danymi NFZ jako **liczebność populacji korzystającej z monitorowania WM przyjęto 2500 pacjentów rocznie**.

Wzrost wielkości populacji w kolejnych latach

Biorąc pod uwagę systematyczne zwiększenie się zakresu oraz dostępności testów przesiewowych w kierunku WWM, czy świadomości społecznej w zakresie występowania chorób rzadkich, w kolejnych latach można spodziewać się systematycznego wzrostu liczebności pacjentów z podejrzeniem WWM kierowanych na pogłębioną diagnostykę. Wzrost populacji w kolejnym roku przyjęto arbitralnie na poziomie 10%.

Tabela 9. Oszacowanie rocznej liczby nowych przypadków w Polsce.

Wskazanie	Zachorowalność	Liczebność populacji (min)	Liczebność populacji (max)
Acyduria metylomalonowa (MMA)	1:80 000-1:100 000	4	4
Defekty kobalaminozależne	1:50 000	7	7

Wskazanie	Zachorowalność	Liczebność populacji (min)	Liczebność populacji (max)
Acyduria propionowa (PA)	1:50 000-1:100 000	4	7
Acyduria izowalerianowa (IVA)	1:60 000	6	6
Acyduria glutarowa typu I (GA I)	1:40 000-1:80 000	4	8
Choroba syropu klonowego (MSUD)	1:100 000-1:200 000	2	4
Tyrozynemia typu I (TYR I)	1:100 000	4	4
Tyrozynemia typu II (TYR II)	Niezwykłe rzadka (ok. 150 opisanych przypadków)	1	2
Tyrozynemia typu III (TYR III)	Niezwykłe rzadka (ok. 20 opisanych przypadków)	1	2
Alkaptonuria	1:250 000-1:1 000 000	1	2
Defekt transportu karnityny (deficyt transportera karnityny: pierwotny deficyt karnityny [CTD], defekt wychwytu karnityny [CUD])	1:40 000	8	8
Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu I (CPT 1)	1:200 000	2	2
Deficyt translokazy karnityny, nośnik karnityna:acylokarnityna (CACT)	Niezwykłe rzadki	1	2
Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu II (CPT2)	1:300 000	2	2
Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA (bardzo) długoołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD)	1:85 000	4	4
Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA długoołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD)	1:17 000	18	18
Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCAD)	1:6 000-1:20 000	16	51
Deficyt dehydrogenazy acylo-koenzymu A krótkoołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCAD)	1:50 000	7	7
Deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA (MADD) oraz acyduria glutarowa typu II (GA II)	1:200 000	2	2
3-metylokrotonyloglicynuria (MCG)	1:20 000	16	16
Deficyt transkarnitazy ornitynowej (OTC)	1:56 500-1:133 000	3	6
Deficyt syntetazy argininobursztynianowej (ASS), inaczej cytrulinemia typu I (CIT I)	1:57 000	6	6
Deficyt liazy argininobursztynianowej (ASL), inaczej acyduria argininobursztynianowa	1:100 000-1:200 000	2	4
Deficyt arginazy (ARG), inaczej argininemia	1:2 000 000-1:1 000 000	1	1
Deficyt syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS)	Niezwykłe rzadka (ok. 100 opisanych przypadków)	1	2
Deficyt syntetazy karbamioilofosforanowej 1 (CPS1)	1:526 000-1:1 300 000	1	2
Cytrulinemia typu II (CIT II)	Niezwykłe rzadka	1	2
Hiperfenyloalaninemia (HPA)/fenyloketonuria (PKU)	1:8 000	31	39
Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych	-	-	-
Inne określone lub nieokreślone wrodzone wady metabolizmu	-	-	-
Razem	-	156	220

Tabela 10. Liczba pacjentów leczonych w Polsce na podstawie danych sprawozdawczych dot. importów docelowych oraz innych form finansowania terapii.

Wskazanie	Liczba pacjentów	Zakres czasowy danych, źródło (nr raportu)
Acyduria metylomalonowa (MMA)	10	01.2016-03.2018, OT.4311.18.2018
	9	01.2020-10.2021, OT.4211.33.2021
	6	2021, OT.4211.9.2022
	1	2021-2022, OT.4211.23.2022
	4	01-11.2023, OT.4211.31.2023
Defekty kobalaminozależne	3	01.2020-10.2021, OT.4211.33.2021
Acyduria propionowa (PA)	9	01.2016-03.2018, OT.4311.18.2018
	4	2021, OT.4211.9.2022

Wskazanie	Liczba pacjentów	Zakres czasowy danych, źródło (nr raportu)
	5	01-11.2023, OT.4211.31.2023
Acyduria izowalerianowa (IVA)	8 10	01.2016-03.2018, OT.4311.18.2018 2021, OT.4211.9.2022
Acyduria glutarowa typu I (GA I)	13 2 3	01.2016-03.2018, OT.4311.18.2018 2021, OT.4211.9.2022 2021-2022, OT.4211.23.2022
Choroba syropu klonowego (MSUD)	1 17	2021, OT.4211.9.2022 01-11.2023, OT.4211.31.2023
Tyrozynemia typu I (TYR I)	18 17	2022, SWIAD-NFZ (program lekowy B.76) 01-10.2023, OT.4211.29.2023
Tyrozynemia typu II (TYR II)	3	2016-2020, OT.4311.8.2020
Tyrozynemia typu III (TYR III)	-	-
Alkaptonuria	-	-
Defekt transportu karnityny (deficyt transportera karnityny: pierwotny deficyt karnityny – CTD, defekt wychwytu karnityny – CUD)	-	-
Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu I (CPT 1)	2	2020, OT.4211.13.2021
Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu II (CPT 2)	1	2021-2022, OT.4211.23.2022
Deficyt translokazy karnityny, nośnik karnityna:acylokarnityna (CACT)	5 1 1	01.2016-03.2018, OT.4311.18.2018 07.2016-04.2019, OT.4311.6.2019 2020, OT.4211.13.2021
Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA (bardzo długiłańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD))	6 24 5 9	07.2016-04.2019, OT.4311.6.2019 2020, OT.4211.13.2021 2021-2022, OT.4211.23.2022 01.2022-08.2023, OT.4211.18.2023
Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA długiłańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD)	18 68 18 24	07.2016-04.2019, OT.4311.6.2019 2020, OT.4211.13.2021 2021-2022, OT.4211.23.2022 01.2022-08.2023, OT.4211.18.2023
Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCAD)	-	-
Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCAD)	-	-
Deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA (MADD) oraz acyduria glutarowa typu II (GA II)	-	-
3-metylokrotonyloglicynuria (MCG)	6	01.2016-03.2018, OT.4311.18.2018
Deficyt transkarbamoilazy ornitynowej (OTC)	5 4 3 4 1 7	2016, OT.4311.20.2018 2017, OT.4311.20.2018 2020-2021, OT.4211.41.2021 2021, OT.4211.9.2022 01-11 2023, OT.4211.31.2023 2023, WS.4211.2.2024
Deficyt syntetazy argininobursztynianowej (ASS), inaczej cytrulinemia typu I (CIT I)	2 5 2	2016, OT.4311.20.2018 2017, OT.4311.20.2018 2018, OT.4311.20.2018
Cytrulinemia typu II (CIT II)	1 2 4	2020-2021, OT.4211.41.2021 2021, OT.4211.9.2022 2023, WS.4211.2.2024
Deficyt liazy argininobursztynianowej (ASL), inaczej acyduria argininobursztynianowa	1	2023, WS.4211.2.2024
Deficyt arginazy (ARG), inaczej argininemia	-	-
Deficyt syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS)	2	2019, OT.422.30.2019
Deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej 1 (CPS1)	2 1	2021, OT.4211.9.2022 2023, WS.4211.2.2024
Hiperfenyloalaninemia (HPA)/fenyloketonuria (PKU)	1 839 1 861	2017, OT.4330.18.2019 2018, OT.4330.20.2020

Wskazanie	Liczba pacjentów	Zakres czasowy danych, źródło (nr raportu)
	1 948	2019, OT.4330.20.2020
	1 630	01-06.2020, OT.4330.20.2020
	2 275	07.2022-06.2023, NFZ-SWIAD, dane dotyczące refundacji w aptece na receptę
Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych	-	-
Inne określone lub nieokreślone wrodzone wady metabolizmu	-	-
Suma uśrednionych liczebności pacjentów w poszczególnych wskazaniach	2 417	-

4.2.2.3. Oszacowanie kosztów wysokospecjalistycznych metabolicznych badań laboratoryjnych

Zakres niniejszej analizy obejmuje wskazania o bardzo różnorodnej charakterystyce klinicznej oraz różnym zakresie zapotrzebowania na diagnostykę oraz późniejsze monitorowanie choroby (w przypadku potwierdzenia rozpoznania). W związku z powyższym odstąpiono od szczegółowego szacowania kosztów dla każdej z chorób i założono koszty na podstawie zagregowanych danych sprawozdawczych NFZ odnoszących się do średniego kosztu diagnostyki oraz monitorowania w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Diagnostyka

Dane NFZ wskazują, że nieproporcjonalnie dużo pacjentów ma sprawozdawaną kwalifikację do programu lekowego B76 Leczenie tyrozydemii typu I (853 pacjentów w 2022 roku) w porównaniu z liczbą pacjentów leczonych w programie (18 pacjentów). Zakres badań diagnostycznych przy kwalifikacji w programie B.76 (patrz Tabela 5) jest bardzo szeroki i w dużej części pokrywa się z zakresem badań diagnostycznych ocenianych w niniejszej analizie. W związku z powyższym **w wariantcie najbardziej prawdopodobnym roczne koszty diagnostyki WWM na jednego pacjenta oszacowano na poziomie 627,67 zł** (zgodnie z danymi sprawozdawczymi dla programu lekowego B. 76). W wariantach minimalnym i maksymalnym koszty przyjęto na poziomie +/-10% kosztów w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym.

Monitorowanie

Koszty monitorowania, podobnie jak koszty diagnostyki WWM zależą od wielu czynników. Dodatkowo poza wcześniej wymienionymi, koszty monitorowania choroby mogą zależeć od wieku pacjenta oraz przebiegu choroby. Zazwyczaj monitorowanie jest częstsze u młodszych pacjentów oraz w fazie ostrej choroby.

W związku z powyższym średnie roczne koszty monitorowania założono **w wariantcie minimalnym (560,74 zł), najbardziej prawdopodobnym (2 739,77 zł) oraz maksymalnym (5 196,89 zł)** na podstawie kosztów monitorowania raportowanych dla pacjentów leczonych w programach lekowych dotyczących WWM (tj. programach B.21, B.76, B.109, B.140, B.143, patrz Tabela 12).

Tabela 11. Koszt pogłębionej diagnostyki WWM

Koszt	Wartość [zł]	Populacja	Źródło
Średni koszt diagnostyki WWM na pacjenta	627,67	853	Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym B.76 w 2022 roku

Tabela 12. Koszty monitorowania WWM.

Rodzaj kosztu	Wartość [zł]	Populacja	Produkt jednostkowy
Średni koszt monitorowania WWM na pacjenta w poszczególnych programach lekowych	2 739,77	22	Koszt monitorowania w programie lekowym B.21 w 2022 roku
	5 196,89	18	Koszt monitorowania w programie lekowym B.76 w 2022 roku
	560,74	75	Koszt monitorowania w programie lekowym B.109 w 2022 roku
	Brak danych	Brak danych	Koszt monitorowania w programie lekowym B.140 w 2022 roku
	Brak danych	Brak danych	Koszt monitorowania w programie lekowym B.143 w 2022 roku

4.2.3. Wyniki

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Z uwagi na niejasny sposób realizacji i rozliczania przedmiotowych badań w ramach leczenia szpitalnego (w tym możliwość realizacji w ramach programów lekowych) oraz potencjalną możliwością realizacji części badań w ramach AOS (rozliczanych produktami o niższej wycenie niż na rynku komercyjnym/ zaproponowaną w KŚOZ) oraz na niską dokładność danych sprawozdawczych wynikającą głównie z niewystarczającej dokładności klasyfikacji ICD-10 do opisu chorób rzadkich w tym WWM, odstąpiono od oszacowania scenariusza istniejącego.

W scenariuszu nowym oszacowania przygotowano w wariantach minimalnym, najbardziej prawdopodobnym oraz maksymalnym. Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy wariantami analizy wynika z różnic w oszacowaniu średniego kosztu monitorowania pacjentów.

Koszty diagnostyki WWM oszacowano na poziomie od 1,1 mln zł do 1,4 mln zł w pierwszym roku oraz na poziomie od 1,2 mln zł do 1,5 mln zł w drugim roku analizy. Koszty monitorowania WWM oszacowano na poziomie od 1,4 mln zł do 13,0 mln zł w pierwszym roku oraz na poziomie od 1,5 mln zł do 14,3 mln zł w drugim roku analizy.

Sumarycznie w wariantach najbardziej prawdopodobnym koszty diagnostyki oraz monitorowania WWM oszacowano na 8,1 mln zł w pierwszym roku i 8,9 mln zł w drugim roku analizy (patrz Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet). Zagwarantowanie ocenianych badań w ramach AOS i tym samym ograniczenie liczebności pacjentów diagnozowanych i monitorowanych w ramach leczenia szpitalnego może wpłynąć na nieznaczne zmniejszenie kosztów całkowitych diagnostyki i leczenia pacjentów z WWM.

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet

Scenariusz nowy	Wariant minimalny		Wariant najbardziej prawdopodobny		Wariant maksymalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
diagnostyka	1 129 806	1 242 787	1 255 340	1 380 874	1 380 874	1 518 961
monitorowanie	1 401 850	1 542 035	6 849 425	7 534 368	12 992 225	14 291 448
Suma	2 531 656	2 784 822	8 104 765	8 915 242	14 373 099	15 810 409

4.2.4. Ograniczenia

Podstawowe ograniczenie analizy wynika z charakteru ocenianych wskazań, które stanowią choroby rzadkie, WWM. Jest to heterogeniczna grupa chorób o niewystarczająco poznanej epidemiologii, charakterystyce i terapii. Wpływa to na niedokładność oszacowania liczebności populacji docelowej, zakresu badań niezbędnych do diagnostyki i monitorowania pacjentów a także częstotliwości wykonywania badań. Rozwój nauki oraz coraz większa świadomość społeczna w przyszłości będą wpływać na lepszą wykrywalność znanych już medycynie chorób oraz rozpoznawalność nowych chorób.

5. Bibliografia

Rekomendacje i wytyczne kliniczne	
ACMG 2022	American College of Medical Genetics and Genomics. Glutaric Acidemia II (GA-II); also known as Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (MADD).2022.
BIMDG 2018	British Inherited Metabolic Disease Group. Adult Emergency management male syrup urine disease (MSUD). 2022.
Boy 2022	Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Ballhausen D, Baumgartner MR, Beblo S, Burgard P, Chapman KA, Dobbelaere D, Heringer-Seifert J, Fleissner S, Grohmann-Held K, Hahn G, Harting I, Hoffmann GF, Jochum F, Karall D, Konstantopoulous V, Krawinkel MB, Lindner M, Märtner EMC, Nuoffer JM, Okun JG, Plecko B, Posset R, Sahm K, Scholl-Bürgi S, Thimm E, Walter M, Williams M, Vom Dahl S, Ziegaki A, Zschocke J, Kölker S. Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Third revision. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2023 May;46(3):482-519. Źródło: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jimd.12566 dostęp 22.03.24 r.
Chinsky 2017	Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, Waibsren SE, Gucsavas-Calikoglu M, Wasserstein MP, Coakley K, Scott CR. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. <i>Genet Med.</i> 2017 Dec;19(12). Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5729346/ dostęp 22.03.24 r.
EMID 2014	European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD) Programme of community action in the field of health (2008-2013). Deliverable 9: Consensus Care Protocols and Information Brochures June 2014. Źródło: https://webgate.ec.europa.eu/chafea_pdb/assets/files/pdb/20101201/20101201d09-00_lft_gb_ps.pdf dostęp 22.03.24 r.
Forny 2020	Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, Dixon M, Grünert SC, Grunewald S, Haliloglu G, Hochuli M, Honzik T, Karall D, Martinelli D, Molema F, Sass JO, Scholl-Bürgi S, Tal G, Williams M, Huemer M, Baumgartner MR. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2021 May;44(3):566-592. Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8252715/pdf/JIMD-44-566.pdf dostęp 22.03.24 r.
G2M 2021	Déficit en MCAD. (Acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne) et autres déficits de la β-oxydation mitochondriale des acides gras. Synthèse pour le Médecin Traitant. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Juin 2021. Źródło: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/pnds_faod_synthese_medecin_traitant_vf02-07-21.pdf dostęp 22.03.24 r.
Haberle 2019	Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, Mandel H, Martinelli D, Pintos-Morell G, Santer R, Skouma A, Servais A, Tal G, Rubio V, Huemer M, Dionisi-Vici C. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2019 Nov;42(6):1192-1230.
Huemer 2017	Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, Burlina A, Cerone R, Couce ML, Garcia-Cazorla A, la Marca G, Pasquini E, Vilarinho L, Weisfeld-Adams JD, Kožich V, Blom H, Baumgartner MR, Dionisi-Vici C. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2017 Jan;40(1):21-48. Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5203859/ dostęp 22.03.24 r.
MHP 2022	Kwasica glutarowa typu 2. Wytyczne dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej otrzymujących pozytywny wynik badania przesiewowego noworodków. 2024.
Sprosen 2017	van Sprosen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Giżewska M, Huijbregts SC, Kearney S, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, Trefz FK, van Rijn M, Walter JH, MacDonald A. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2017 Sep;5(9):743-756. Źródło: https://www.spdm.org.pt/media/1373/pku-guidelines_2017.pdf dostęp 22.03.24 r.
VLCAD 2020	S.C. Van Calcar, M. Sowa, F. Rohr, J. Beazer, T. Setlock, T.U. Weihe, S. Pendyal, L.S. Wallace, J.G. Hansen, A. Stembridge, P. Splett, R.H. Singh, Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> , Volume 131, Issues 1–2, 2020, Pages 23-37, ISSN 1096-7192 Źródło: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719220302018?via%3Dihub dostęp 22.03.24 r.
Analiza kliniczna	
Chen 2022	Chen A, Pan Y, Chen J. Clinical, genetic, and experimental research of hyperphenylalaninemia. <i>Front Genet.</i> 2023 Jan 4;13:1051153. Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9845280/ dostęp: 25.03.2024 r.
Corado 2022	Morales Corado A, Lee Ch, Enns G. Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency. <i>GeneReviews.</i> National Library of Medicine. 2022. Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582032/ dostęp: 25.03.2024 r.
EI-Hattab 2016	EI-Hattab A. Systemic Primary Carnitine Deficiency. <i>GeneReviews.</i> National Library of Medicine. 2020. Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84551/#cdsp.Management dostęp: 25.03.2024 r.

- HAS 2011** Haute Autorité de Santé. Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France. Synthèse et recommandations Juin 2011. Źródło: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-07/synthese_depistage_neonatal_vf.pdf dostęp: 25.03.2024 r.
- HAS 2020** Haute Autorité de Santé. Fiches d'information à destination des familles et des professionnels de santé dans le cadre de l'ajout du déficit en MCAD au programme national de dépistage néonatal. Janvier 2020. Źródło: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/rapport_fiches_dinformation_a_destination_des_familles_et_des_professionnels_de_sante_dans_le_cadre_de_lajout_du_deficit_en_mcad.pdf dostęp: 25.03.2024 r.
- HRSA 2023** Health Resources and Services Administration. Newborn Screening 2023. Źródło: <https://newbornscreening.hrsa.gov/> dostęp: 25.03.2024 r.
- King 2017** Sniderman King L, Trahms C, Scott R. Tyrosinemia Type I. GeneReviews. National Library of Medicine. 2020. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/> dostęp: 25.03.2024 r.
- Larson 2019** Larson A, Goodman S. Glutaric Acidemia Type 1. GeneReviews. National Library of Medicine. 2019. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546575/> dostęp: 25.03.2024 r.
- Leslie 2023** Leslie N, Saenz-Ayala S. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. GeneReviews. National Library of Medicine. 2019. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6816/> dostęp: 25.03.2024 r.
- Lichter-Konecki 2022** Lichter-Konecki U, Caldovic L, Morizono H, Simpson K, Ah Mew N, MacLeod E. Ornithine Transcarbamylase Deficiency. GeneReviews. National Library of Medicine. 2022. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154378/> dostęp: 25.03.2024 r.
- Lipiński 2021** Lipiński P, Ciara E, Emczyńska-Seliga E, Jankowska I. Deficyt cytryny – patogeneza, obraz kliniczny i biochemiczny, diagnostyka, leczenie. Postępy biochemii. Tom 67 Nr 2 (2021) Źródło: <https://postepybiochemii.ptbioch.edu.pl/index.php/PB/article/view/381/782> dostęp: 25.03.2024 r.
- Manoli 2022** Manoli I, Sloan J, Venditti Ch. Isolated Methylmalonic Acidemia. GeneReviews. National Library of Medicine. 2022. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1231/> dostęp: 25.03.2024 r.
- Mew 2017** Mew N, Simpson K, Gropman A, Lanpher B, Chapman K, Summar M. Urea Cycle Disorders Overview. GeneReviews. National Library of Medicine. 2017. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/#> dostęp: 25.03.2024 r.
- Mütze 2024** Mütze U, Reischl-Hajjabadi A, Kölker S. Classic Isovaleric Acidemia. GeneReviews. National Library of Medicine. 2024. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK601614/> dostęp: 25.03.2024 r.
- NORD 2020** Leveille E, Shchelochkov O, Venditti Ch. Propionic Acidemia. National Organization for Rare Disorders. 2020. Źródło: <https://rarediseases.org/rare-diseases/propionic-acidemia/> dostęp: 25.03.2024 r.
- Prasun 2020** Prasun P. Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. GeneReviews. National Library of Medicine. 2020. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558236/> dostęp: 25.03.2024 r.
- Prasun 2022** Prasun P, LoPiccolo M, Ginević I. Long-Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency / Trifunctional Protein Deficiency. GeneReviews. National Library of Medicine. 2022. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583531/> dostęp: 25.03.2024 r.
- Quinonez 2022** Quinonez S, Lee K. Citrullinemia Type I. GeneReviews. National Library of Medicine. 2022. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1458/> dostęp: 25.03.2024 r.
- Saheki 2017** Saheki T, Song Y. Citrin Deficiency. GeneReviews. National Library of Medicine. 2017. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1181/> dostęp: 25.03.2024 r.
- Sharabi 2023** Sharabi A, Goudar R. Alkaptonuria. GeneReviews. National Library of Medicine. 2023. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560571/> dostęp: 25.03.2024 r.
- Shchelochkov 2016** Shchelochkov O, Carrillo N, Venditti Ch. Propionic Acidemia. GeneReviews. National Library of Medicine. 2016. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/> dostęp: 25.03.2024 r.
- Sloan 2021** Sloan J, Carrillo N, Adams D, Venditti Ch. Disorders of Intracellular Cobalamin Metabolism. GeneReviews. National Library of Medicine. 2021. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/> dostęp: 25.03.2024 r.
- Sreenath Nagamani 2019** Sreenath Nagamani S, Erez A, Lee B. Argininosuccinate Lyase Deficiency. GeneReviews. National Library of Medicine. 2019. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51784/> dostęp: 25.03.2024 r.
- Strauss 2020** Strauss K, Puffenberger E, Carson V. Maple Syrup Urine Disease. GeneReviews. National Library of Medicine. 2020. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/> dostęp: 25.03.2024 r.
- Sun 2020** Sun A, Crombez E, Wong D. Arginase Deficiency. GeneReviews. National Library of Medicine. 2020. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1159/>, dostęp: 25.03.2024 r.
- Wieser 2019** Wieser T. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. GeneReviews. National Library of Medicine. 2019. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1253/> dostęp: 25.03.2024 r.
- Wolfe 2018** Wolfe L, Jethva R, Oglesbee D, Vockley J. Short-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. GeneReviews. National Library of Medicine. 2018. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63582/> dostęp: 25.03.2024 r.

Pozostałe publikacje	
AOTMiT 2015	Wniosek o objęcie refundacją leku ORFADIN (nityzynon) we wskazaniu: leczenie tyrozyneimii typu I. Analiza weryfikacyjna. AOTMiT-OT-4351-34/2015. Agencja Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji. Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/105/AWA/105_AWA_OT_4351_34_Orfa_din_nityzynon.pdf dostęp: 04.04.2024 r.
Buglak 2022	Buglak AA, Kapitonova MA, Vechtomova YL, Telegina TA. Insights into Molecular Structure of Pterins Suitable for Biomedical Applications. <i>Int J Mol Sci.</i> 2022 Dec 3;23(23):15222. Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9737128/pdf/ijms-23-15222.pdf dostęp: 04.04.2024 r.
Diagnostyka 2016	Pajdowska M, Bogdańska A, Kozłowski D. Narzędzia diagnostyczne we wrodzonych chorobach metabolicznych Źródło: https://kiidl.org.pl/get-file/37_diagnosta21.pdf#page=13 dostęp: 13.03.2024 r.
DP 2024	Karnityna i jej estry. Diagnostyka Precyzyjna. Źródło: https://diagnostykaprecyzyjna.pl/profil-acylokarnityn/ dostęp: 12.03.2024 r.
Gallagher 2018	Gallagher, Renata C., Laura Pollard, Anna I. Scott, Suzette Huguenin, Stephen Goodman, i Qin Sun. „Laboratory Analysis of Organic Acids, 2018 Update: A Technical Standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)”. <i>Genetics in Medicine</i> 20, nr 7 (lipiec 2018): 683–91. https://doi.org/10.1038/gim.2018.45 .
Kapturkiewicz 2024	Katarzyna Kapturkiewicz. Homocysteina. <i>Medycyna Praktyczna.</i> 2024. Źródło: https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/172473,homocysteina dostęp: 04.04.2024 r.
Koklesova 2021	Koklesova L, Mazurakova A, Samec M, Biringer K, Samuel SM, Büsselberg D, Kubatka P, Golubnitschaja O. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person. <i>EPMA J.</i> 2021 Nov 11;12(4):477-505. Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8581606/ dostęp: 04.04.2024 r.
Longo 2022	Longo N, Sass JO, Jurecka A, Vockley J. Biomarkers for drug development in propionic and methylmalonic acidemias. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2022 Mar;45(2):132-143. Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9303879/pdf/JIMD-45-132.pdf dostęp: 04.04.2024 r.
Mesdiag 2024	Laboratorium Mesdiag. Metody diagnostyczne. Źródło: https://www.masdiag.pl/tests/all dostęp: 04.04.2024 r.
Morales 2023	Morales A, Sticco K. Arginase Deficiency. <i>StatPearls</i> Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482365/ dostęp: 12.03.2024 r.
MZ 2018	Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2022. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa, 2018
MZ 2024	Choroby rzadkie. Portal Ministerstwa Zdrowia. Źródło: https://chorobyrzadkie.gov.pl/pl/choroby-rzadkie/plan-dla-chorob-rzadkich dostęp: 12.03.2024 r.
Orphanet 2014a	Alkaptonuria (PL). Orphanet. Źródło: https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Pro/pl/Alkaptonuria_PL_pl_PRO_ORPHA56.pdf dostęp: 12.03.2024 r.
Orphanet 2014b	Deficyt SCAD (PL). Orphanet. Źródło: https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/PL/NiedoborDehydrogenazyAcylo-CoAkrotkolancuchowychKwasowTluszczowych-PlplAbs8767.pdf
Orphanet 2019	Tyrosinemia type III. Orphanet. Źródło: https://www.orpha.net/en/disease/detail/69723?name=E70.2&mode=icd10 dostęp: 12.03.2024 r.
Orphanet 2019	Alkaptonuria (EN). Orphanet. Źródło: https://www.orpha.net/en/disease/detail/56 dostęp: 12.03.2024 r.
Orphanet 2019	Carbamoyl-phosphate synthetase deficiency. Orphanet. Źródło: https://www.orpha.net/en/disease/detail/147?name=cps1&mode=name dostęp: 13.03.2024 r.
Orphanet 2022	Hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency. Orphanet. Źródło: https://www.orpha.net/en/disease/detail/927 dostęp: 13.03.2024 r.
Rokicki 2023	Rokicki D. Niedobór transkarbamyazy ornityny. Choroby rzadkie. Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia. Źródło: https://chorobyrzadkie.gov.pl/pl/lista-chorob-rzadkich/niedobor-transkarbamyazy-ornityny dostęp: 12.03.2024 r.
Sandlers 2019	https://www.intechopen.com/chapters/66048 dostęp: 13.03.2024r.
Słowińska-Jarząbek 2020	Słowińska-Jarząbek, Steinborn B. Choroby imitujące obraz kliniczny mózgowego porażenia dziecięcego. Źródło: https://neurologia-dziecieca.pl/neurologia_58-64-70.pdf dostęp: 13.03.2024 r.
Szmydki-Baran 2024	Szmydki-Baran A, Podolak-Dawidziak M, Solnica B. Kwas metylmalonowy. <i>Medycyna Praktyczna.</i> 2024. Źródło: https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.71.3.2.15.4 dostęp: 04.04.2024 r.
Tejero 2023	Tejero J, Lazure F, Gomes AP. Methylmalonic acid in aging and disease. <i>Trends Endocrinol Metab.</i> 2024 Mar;35(3):188-200. Źródło: https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/abstract/S1043-2760(23)00240-0?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1043276023002400%3Fshowall%3Dtrue dostęp: 04.04.2024 r.
Watkins 2011	Watkins D, Rosenblatt DS. 2011. Inborn errors of cobalamin absorption and metabolism. <i>Am J Med Genet Part C Semin Med Genet</i> 157:33–44

6. Załączniki

6.1. Problem zdrowotny – szczegółowy opis ocenianych wskazań

Klasyfikacja chorób rzadkich

Kody ORPHA to nomenklatura dla chorób rzadkich z unikatowym, niezmiennym w czasie identyfikatorem numerycznym. Informacje związane z kodem mogą zmieniać się wraz z rozwojem medycyny i nowymi publikacjami w międzynarodowych recenzowanych czasopismach, ale wartość liczbową nigdy nie ulega zmianie i jest przypisywana raz na zawsze do jednej choroby (kod ORPHA nie może być wykorzystany ponownie). Dla każdej choroby rzadkiej podawany jest kod ORPHA (np. ORPHA: 56 Alkaptonuria/*- nazwa choroby i synonimy, rozpowszechnienie, wiek zachorowania, definicja, etiologia, podłoże genetyczne (gdzie dotyczy), rokowanie, leczenie, które zebrane są w Encyklopedii Orphanet. Ponadto Orphanet jest mapowany do innych baz danych i systemów kodowania, takich jak ICD-10, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) i MeSH (Medical Subject Headings).

OMIM to baza chorób uwarunkowanych genetycznie występujących u człowieka. W przypadku kodów OMIM, każda choroba i każdy gen mają przypisany sześciocyfrowy kod. Pierwsza cyfra kodu wskazuje na typ dziedziczenia choroby albo genu (cyfra 1 wskazuje na autosomalnie dominujący, 2 na autosomalnie recesywny typ dziedziczenia; cyfra 3 opisuje choroby i geny związane z chromosomem X). Poszczególne choroby lub geny mają przypisany sześciocyfrowy kod podany w kwadratowych nawiasach, poprzedzony lub nie gwiazdką (*). Symbol ten wskazuje na znany typ dziedziczenia choroby lub genu. Symbol # przed pozycją oznacza, że fenotyp choroby może być spowodowany mutacją w więcej niż jednym genie.

1) Acyduria metylomalonowa (MMA)

ICD-10	OMIM	ORPHA
E71.1	-	293355

Częstość występowania acydurii metylomalonowej (MMA) szacuje się na 1:80 000-1:100 000 przypadków. Choroba jest spowodowana deficytem enzymu, mutazy metylomalonylo-CoA (MCM) i innych enzymów metabolizmu kobalaminy (witaminy B12).

Objawy: Postępująca encefalopatia o typie zespołu intoksykacji (zatrucia endogennego). Powikłania obejmują: niepełnosprawność intelektualną, objawy pozapiramidowe, nawracające zapalenie trzustki, osteoporoza, postępująca niewydolność nerek, zanik nerwów wzrokowych.

Diagnostyka: We krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: propionylokarnityna (C3). W moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: ↑ kwasy metylomalonowy, 3-OHpropionowy, metylocytrynowy. W osoczu analiza aminokwasów: ↑ Gli, ↑ Ala. Diagnostyka różnicowa: Zaburzenia metabolizmu kobalaminy, niedobór witaminy B12. Profil acylokarnityn w suchej kropli krwi nie różnicuje acydurii propionowej (PA) i MMA.

Leczenie: Dieta z ograniczeniem prekursorów kwasu propionowego, tj. izoleucyny, metioniny, treoniny i waliny. Witamina B12 w postaciach kobalaminozależnych (MZ 2018).

2) Defekty kobalaminozależne

ICD-10	OMIM	ORPHA
brak	-	79171

Defekty kobalaminozależne obejmują szeroką grupę chorób związanych z zaburzeniami wchłaniania i transportu kobalaminy (witaminy B12). Częstość występowania jest niezwykle rzadka. Można przyjąć, wszystkie podtypy nie występują częściej niż 1:50 000 urodzeń. Niedobór kobalaminy zazwyczaj powoduje akumulację kwasu metylomalonowego i homocysteiny we krwi i moczu z powodu zmniejszonej aktywności enzymów zależnych od kobalaminy, mutazy metylomalonyloCoA i syntazy metioninowej.

Objawy: Klinicznie dominują problemy hematologiczne i neurologiczne. Często występuje niedokrwistość megaloblastyczna, może również wystąpić neutropenia i trombocytopenia. Problemy neurologiczne obejmują podostre złożone zwyrodnienie rdzenia kręgowego, demencję i psychozę.

Diagnostyka: detekcja kwasu metylomalonowego i homocysteiny we krwi i moczu.

Leczenie: zazwyczaj suplementacja produktów kobalaminy, np. cyjanokobalaminy, hydroksokobalamina. Dieta (Watkins 2011).

3) Acyduria propionowa (PA)

ICD-10	OMIM	ORPHA
E71.1	606054	35

Częstość występowania acydurii propionowej (PA) szacuje się na 1:50 000-1:100 000. Choroba jest spowodowana deficytem enzymu karboksylazy propionyl-CoA.

Objawy: Zależnie od postaci choroby. Postać ostra (najczęstsza) charakteryzuje się postępującą encefalopatią o typie zespołu intoksykacji (zatrucia endogennego). Postać przewlekła objawia się kardiomiopatią, zaburzeniami rytmu serca (w tym zespół wydłużonego QT). Powikłania obejmują: objawy pozapiramidowe, niepełnosprawność intelektualna, zapalenie trzustki, osteoporoza, kardiomiopatia.

Diagnostyka: We krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: ↓wolna karnityna, (CO); ↑ propionylkarnityna (C3); ↑C3/C2; ↑Gli, ↑Ala. W moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: ↑ kwas 3-OH-propionowy i kwas metylocytrynowy, ketonuria. W osoczu analiza aminokwasów: ↑ Gli, Ala. Badania molekularne: geny PCCA i PCCB. Diagnostyka różnicowa: zaburzenia metabolizmu biotyny, hiperglicynemia nieketotyczna. Profil acylokarnityn w suchej kropli krwi nie różnicuje PA i MMA.

Leczenie: Dieta z ograniczeniem prekursorów kwasu propionowego, tj. izoleucyny, metioniny, treoniny i waliny. Suplementacja karnityny (MZ 2018).

4) Acyduria izowalerianowa (IVA)

ICD-10	OMIM	ORPHA
E71.1	243500	33

Częstość występowania acydurii izowalerianowej (IVA) szacuje się na 1:60 000. Choroba jest spowodowana deficytem enzymu dehydrogenazy izowalerylo-CoA (IVD).

Objawy: Postępująca encefalopatia o typie zespołu intoksykacji (zatrucia endogennego).

Diagnostyka: We krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: ↑↑C5, ↑C5/C2. W moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: ↑↑ izowaleryloglicyna, kwas 3-OHizowalerianowy. Badania molekularne: analiza genu IVD; częsta mutacja 932C>T (A282V) wykrywana w badaniach przesiewowych w 47% zmutowanych alleli. Wg aktualnych doniesień literaturowych mutacja ta jest kojarzona z łagodną, często bezobjawową postacią acydurii izowalerianowej.

Leczenie: Dieta z ograniczeniem leucyny. Suplementacja karnityny i gliceryny (MZ 2018).

5) Acyduria glutarowa typu I (GA I)

ICD-10	OMIM	ORPHA
E72.3	231670	25

Częstość występowania acydurii glutarowej typu I (GA I) szacuje się na 1:40 000-1:80 000. Choroba jest spowodowana deficytem enzymu GCDH (enzym w szlaku lizyny i tryptofanu).

Objawy: Makrocefalia, w mózgu zanik czołowo-ciemieniowy i destrukcja prążkowa; kryzy ostrej encefalopatii (zwykle w wieku 6-18 miesięcy) z następowymi ciężkimi objawami dystonicznodystyicznymi; leukoencefalopatia u dorosłych. Występują postacie GA I z małym wydalaniem metabolitów tzw. „low excretors”.

Diagnostyka: We krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: ↑C5DC, ↑C5-DC/C8, ↓C0. W moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: ↑Kwas glutarowy, kwas 3-OHglutarowy (diagnostyczny). Diagnostyka różnicowa: deficyt wielu dehydrogenaz acylo CoA (= acyduria glutarowa typu II). Badania molekularne: analiza genu GCDH.

Leczenie: Dieta z ograniczeniem prekursorów kwasu glutarowego, tj. lizyny, tryptofanu. Suplementacja karnityny w dużych dawkach (MZ 2018).

6) Choroba syropu klonowego (MSUD)

ICD-10	OMIM	ORPHA
E71.0	615135; 248600	511

Częstość występowania choroby syropu klonowego (MSUD) szacuje się na 1:100 000-1:200 000. Choroba dziedziczona jest autosomalnie recesywnie. MSUD jest zaburzeniem metabolizmu aminokwasów rozgałęzionych, tj. leucyny, izoleucyny i waliny. Spowodowane deficytem dehydrogenazy aminokwasów rozgałęzionych i α -ketokwasów.

Objawy: Obraz kliniczny choroby z moczem o zapachu syropu klonowego, podobnie jak w innych aminoacydopatiach, jest spowodowany toksycznym działaniem swoistych metabolitów (szczególnie leucyny i kwasu 2-oksoizokapronowego). Odmienne niż w klasycznych acyduriach organicznych nie występuje nagromadzenie pochodnych CoA (ani typowych acylokarnityn), a kwasica i hiperamonemia nie należą do zasadniczych objawów choroby. Postać ciężka (najczęstsza) objawia się postępującą encefalopatią z zespołem intoksykacji (zatrucie endogenne) od 3-10 dnia życia, problemami z karmieniem, sennością, śpiączką, obrzękiem mózgu. Postać pośrednia objawia się opóźnieniem rozwoju psychoruchowego, objawami neurologicznymi, nawracającą dekompensacją z ketokwasicą i powikłaniami neurologicznymi. W postaci przepuszczającej objawy chorobowe występują tylko okresowo. Postać z deficytem podjednostki E3 charakteryzują ciężkie objawy kliniczne z kwasicą mleczanową u noworodka.

Diagnostyka: We krwi na bibule przesiewowej: MS/MS: \uparrow walina, $\uparrow\uparrow$ leucyna z izoleucyną. W osoczu krwi analiza aminokwasów metodą HPLC: \uparrow walina, $\uparrow\uparrow$ leucyna, izoleucyna, \uparrow alloizoleucyna (diagnostyczna). W moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: \uparrow rozgałęzione okso- i hydroksykwasy np. kwas 2-OH-izowalerianowy, kwas 2-oksoizokapronowy.

Leczenie: W stanie ostrym: natychmiastowa hospitalizacja, eliminacja białka z diety, stężona glukoza dożylnie (ew. z insuliną). Cel terapeutyczny obejmują promowanie anabolizmu i unikanie wtórnego niedoboru izoleucyny i waliny. Czasem niezbędna może być detoksykacja zewnątrzustrojowa. Leczenie opiera się na diecie z ograniczeniem aminokwasów rozgałęzionych i monitorowaniem ich stężeń (MZ 2018).

7) Tyrozynemia typu I (TYR I)

ICD-10	OMIM	ORPHA
E.70.2	276700	882

Częstość występowania tyrozynemii typu I (TYR I) szacuje się na 1:100 000. Choroba charakteryzuje się defektem enzymatycznym (deficyt enzymu fumaryloacetoacetazy, tj. liaza fumaryloacetoctanu) na ostatnim etapie szlaku metabolizmu fenylalaniny.

Objawy: Postać ostra (u noworodka/niemowlęcia) objawia się ciężką niewydolnością wątroby, wymiotami, krwawieniami, hipoglikemią, tubulopatią (zespół Fanconi'ego). Postać przewlekłą charakteryzują hepatomegalia, marskość wątroby, opóźnienie wzrastania, krzywica witamino-D-oporna, tubulopatia, neuropatia, kryzy neurologiczne przypominające porfirie.

Diagnostyka: We krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: (n-) \uparrow Tyr, \uparrow Met, \uparrow bursztynyloaceton (II etap). W moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: \uparrow bursztynyloaceton (diagnostyczny), \uparrow 4-OH-fenilo-pochodne; porfiryny. W osoczu krwi analiza aminokwasów metodą HPLC: (n-) \uparrow Tyr, \uparrow Met. W osoczu krwi analiza aminokwasów metodą ELISA: \uparrow α -fetoproteina.

Leczenie: stosuje się nityzynon, inhibitor dioksygenazy 4-OH-fenylpirogrotonianu, który blokuje akumulację toksycznych metabolitów. Dieta z ograniczeniem Fen i Tyr z monitorowaniem ich stężeń (MZ 2018).

8) Tyrozynemia typu II (TYR II)

ICD-10	OMIM	ORPHA
E70.2	276600	28378

Do tej pory opisano ok. 150 przypadków pacjentów z tyrozinemią typu II (TYR II). Choroba jest spowodowana deficytem enzymu cytozolowej aminotransferazy tyrozyny na szlaku metabolizmu fenyloalaniny.

Objawy: Bolesne uszkodzenia rogówki (łzawienie, fotofobia, blizny), hiperkeratoza (podeszwy stopy i dłonie), łagodna niepełnosprawność intelektualna.

Diagnostyka: We krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: ↑↑ Tyr, ↑ Phe. W moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: 4-OH-fenylpirogrońian, -mleczan, -octan.

Leczenie: Dieta z ograniczeniem Fen i Tyr z monitorowaniem ich stężeń (MZ 2018).

9) Tyrozinemia typu III (TYR III)

ICD-10	OMIM	ORPHA
E70.2	276710	69723

Tyrozinemia typu III (TYR III) jest najrzadszą postacią tyrozinemii, do tej pory w literaturze opisano mniej niż 20 przypadków.. Tyrozinemia typu III to wrodzona wada metabolizmu tyrozyny charakteryzująca się łagodną hipertyrozinemią oraz podwyższonym poziomem 4-hydroksyfenylpirogrońianu, 4-hydroksyfenylmleczanu i 4-hydroksyfenylooctanu.

Objawy: Obraz kliniczny jest zmienny – od bezobjawowego u pacjentów zidentyfikowanych podczas badań przesiewowych, do pacjentów z objawami neurologicznymi (niepełnosprawność intelektualna, ataksja).

Diagnostyka: Wykrycie podwyższonego poziomu tyrozyny we krwi oraz wykrycie pochodnych tyrozyny w moczu sugeruje chorobę. Rozpoznanie potwierdza się za pomocą badania enzymatycznego (akumulacja dioksygenazy 4-hydroksyfenylpirogrońianu w wątrobie lub nerkach). Rozpoznanie potwierdza badanie genetyczne.

Leczenie: Niezależnie od obrazu klinicznego, pacjenci z tyrozinemią typu III powinni stosować dietę eliminującą fenyloalaninę i tyrozynę.

10) Alkaptonuria

ICD-10	OMIM	ORPHA
E70.2	203500	56

Częstość występowania alkaptonurii szacuje się na 1:250 000-1:1 000 000. Schorzenie to występuje częściej na Słowacji oraz w Republice Dominikańskiej (1:19 000). Alkaptonuria charakteryzuje się nagromadzeniem kwasu homogentyzynowego (HGA) i jego produktu utleniania, benzochinonu kwasu octowego (BQA) w tkankach i płynach ustrojowych.

Objawy: homogentyzynowa kwasica organiczna, zabarwienie twardówki oraz skóry pokrywającej tkankę chrzęstną, objawy mięśniowo-szkieletowe (ból pleców, sztywność mięśni). Wraz z upływającym wiekiem zauważalne są również m.in.: zajęcie dużych stawów obwodowych, zmniejszona ruchomość stawów, kamica nerkowa, powikłania układu krążeniowego, niewydolność oddechowa.

Diagnostyka: badanie poziomu HGA w moczu (chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas, GC-MS). Rozpoznanie potwierdza badanie genetyczne.

Leczenie: dieta niskobiałkowa, leczenie farmakologiczne (paracetamol, NLPZ), fizjoterapia, nowoczesne terapie: stosowanie nityzynonu (zakłócanie zmienionego szlaku fenyloalanina-tyrozyna), natomiast bezpieczeństwo i skuteczność terapii nie zostały jeszcze określone.

11) Defekt transportu karnityny (deficyt transportera karnityny: pierwotny deficyt karnityny [CTD], defekt wychwyty karnityny [CUD])

ICD-10	OMIM	ORPHA
brak	-	309130

Częstość występowania defektów transportu karnityny szacuje się na 1:40 000. Wykrywalność choroby wyraźnie wzrosła wraz z wprowadzeniem przesiewu metodą MS/MS (defekt wykrywany u matek badanych noworodków).

Objawy: Kardiomiopatia, niewydolność serca, słabość mięśni, objawy wątrobowe. Niedobór karnityny wewnątrzkomórkowej (mięśnie), utrata karnityny związana z niedostateczną reabsorpcją zwrotną w nerce.

Diagnostyka: We krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: ↓↓karnityna, acylokarnityny: (zwykle ↓↓wszystkie pochodne). W moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: brak (lub mało) kwasów dwukarboksylowych. W surowicy analiza aminokwasów: ↓↓↓ wolna i całkowita karnityna (<5-10% normy).

Leczenie: Suplementacja karnityną w dużych dawkach (MZ 2018).

12) Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu I (CPT1)

ICD-10	OMIM	ORPHA
brak	255120	156

Częstość występowania deficytu transferazy karnityno-palmitynowej typu I (CPT1) szacuje się na 1:200 000. Choroba jest spowodowana deficytem enzymu CPT1 w fibroblastach lub leukocytach.

Objawy: Ciężkie objawy ze strony wątroby, nerkowa kwasica kanalikowa.

Diagnostyka: We krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: Acylokarnityny: ↑C0, ↑C2, ↑C0/C16+C18; ↓C16, C18, C18:1; W moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: Kwasy organiczne: brak acydurii dwukarboksylowej.

Leczenie: Regularne posiłki, unikanie przedłużonego głodzenia (MZ 2018).

13) Deficyt translokazy karnityny, nośnik karnityna:acylokarnityna (CACT)

ICD-10	OMIM	ORPHA
brak	212138	159

Częstość występowania deficytu translokazy karnityny jest nieznana i wyjątkowo rzadka.

Objawy: Ciężka kardiomiopatia, zaburzenia rytmu serca, dysfunkcja wątroby.

Diagnostyka: We krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: ↓↓Całkowita karnityna, acylokarnityny: ↑↑ C16, C18, C18:1, ↓wolna karnityna. W moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: ew. acyduria dwukarboksylowa. Profil acylokarnityn w bibule przesiewowej nie różnicuje deficytu transferazy karnityno-palmitynowej typu II (CPT2) i CACT.

Leczenie: Regularne posiłki i unikanie przedłużonego głodzenia (MZ 2018).

14) Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu II (CPT2)

ICD-10	OMIM	ORPHA
brak	255110; 600649; 608836	157

Częstość występowania deficytu transferazy karnityno-palmitynowej typu II (CPT2) szacuje się na 1:300 000. Choroba ujawnia się częściej u młodych mężczyzn (efekt powszechnej mutacji) i jest spowodowana deficytem enzymu CPT2 w fibroblastach lub leukocytach.

Objawy: Kardiomiopatia, dysfunkcja wątroby. Postać łagodna (wiek > 15 lat) głównie u młodych mężczyzn (mimo autosomalnie recesywnego trybu dziedziczenia) z epizodami osłabienia mięśniowego z rabdomiolizą (w stanach katabolizmu).

Diagnostyka: We krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: ↓Całkowita karnityna, 40-80% acylokarnityn; ↑stosunek (C16+C18)/C2. W moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: brak zmian/nieswoista acyduria dwukarboksylowa. Badania molekularne: Analiza genu CPT2 (transferazy karnityno-palmitynowej typu II) z częstą mutacją S113L, pozostałe mutacje występują sporadycznie. Profil acylokarnityn w bibule przesiewowej nie różnicuje CPT2 i CACT.

Leczenie: Regularne posiłki, unikanie przedłużonego głodzenia. Suplementacja karnityną (MZ 2018).

15) Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA (bardzo) długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD)

ICD-10	OMIM	ORPHA
brak	201475	26793

Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA (bardzo) długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD) jest często wykrywany w badaniach przesiewowych noworodków zaburzeniem utleniania kwasów tłuszczowych. Częstość występowania 1:85 000.

Objawy: Kardiomiopatia, zaburzenia rytmu serca, dysfunkcja wątroby, hepatomegalia, SIDS, nawracająca rabdomioliza o późnym początku.

Diagnostyka: We krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: Acylokarnityny: ↑ C14:1, stosunek C14/C12:1. W moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: kwasy dwukarboksyłowe C6-C14 Enzym: VLCAD w leukocytach.

Leczenie: Dieta ze znacznym ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych na rzecz średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MZ 2018).

16) Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD)

ICD-10	OMIM	ORPHA
brak	609016	5

Białko trójfunkcyjne (MTP) składa się z podjednostek α i β kodowanych przez dwa różne geny; odpowiada za aktywność hydratazy (LCEH), dehydrogenazy (LCHAD) i oksotiolazy (LCKAT). U większości pacjentów funkcja LCHAD jest pierwotnie uszkodzona (powszechna mutacja E510Q, gen HADHA). W populacji polskiej deficyt LCHAD występuje u ok. 1:118 000 urodzeń, a w regionie kaszubskim u ok. 1:17 000 urodzeń.

Objawy: Kardiomiopatia, uszkodzenie wątroby, hipotonia mięśniowa, neuropatia, retinopatia; nawracająca rabdomioliza o późnym początku; matki płodów z defektem mogą rozwijać w czasie ciąży zespół HELLP (ang. HELLP syndrome) lub AFLP (ang. acute fatty liver in pregnancy).

Diagnostyka: We krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: Acylokarnityny: ↑ Hydroksypochodne C14-OH, C16-OH, C18-OH, C18:1-OH. W moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: kwasy (hydroksy-) dwukarboksyłowe C6-C14. Badania molekularne: analiza genu HADHA (koduje podjednostkę mitochondrialnego trójfunkcyjnego kompleksu białkowego o aktywności dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych). Mutacja c. 1528G>C w obrębie eksonu 15 genu HADHA prowadząca do substytucji Glu510-do-Gln (E510Q lub w-g innej numeracji E474Q) jest identyfikowana nawet w 88% alleli pacjentów z deficytem LCHAD.

Leczenie: Dieta ze znacznym ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych na rzecz średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MZ 2018).

17) Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCAD)

ICD-10	OMIM	ORPHA
brak	201450	42

Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCAD) jest najczęściej występującym w północnej Europie zaburzeniem utleniania kwasów tłuszczowych (występowanie: 1:6 000-1:20 000).

Objawy: Objawy kliniczne występują w każdym wieku, najczęściej od 4 miesiąca życia do 3 r. ż., czasem już u noworodków i są podobne do zespołu Reye'a, często gwałtownie postępująca dekompensacja metaboliczna po przedłużonym głodzeniu, np. w czasie nawet banalnych infekcji, po szczepieniu, operacji. Rozpoczyna się zwykle wymiotami (często z prawidłowym poziomem glukozy), nadmierną sennością, szybko postępującą do śpiączki, drgawkami, zatrzymaniem akcji serca. W pierwszym epizodzie przebieg może być śmiertelny u co czwartego dziecka, a u co drugiego dorosłego. Rokowanie po ustaleniu rozpoznania jest bardzo dobre, o ile przestrzegane są zalecenia.

Diagnostyka: We krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: Acylokarnityny \uparrow C8, \uparrow C6, \uparrow stosunek C8/C10. W moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: kwasy dwukarboksyłowe C6-C10, suberyloglicyna, heksanoiloglicyna.

Leczenie: Postępowaniem z wyboru są regularne posiłki z unikaniem przedłużonego głodzenia (MZ 2018).

18) Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCAD)

ICD-10	OMIM	ORPHA
brak	201470	26792

Niedobór dehydrogenazy acylo-CoA krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCAD) jest bardzo rzadką, wrodzoną wadą beta-oksydacji kwasów tłuszczowych w mitochondriach. Dotychczas opisano ok. 50 przypadków, natomiast w Holandii częstość występowania wynosi co najmniej 1:50 000.

Objawy: SCAD cechują zmienne objawy: napady drgawkowe, opóźniony rozwój, opóźniony wzrost (oraz trudności w karmieniu), osłabienie mięśniowe, hipotonia. Większość przypadków pozostaje bezobjawowymi.

Diagnostyka: wykrycie zwiększonych stężeń butyrylokarnityny (C4) w osoczu i / lub zwiększonych stężeń kwasu etylomalonowego (ang. *ethylmalonic acid*, EMA) w moczu (w warunkach bezstresowych, min. dwie próby). Konieczne jest również potwierdzenie biallelicznych mutacji genu *ACADS* lub wariantów podatności: 511C>T oraz 625G>A.

Leczenie: stosowanie ryboflawiny, dieta niskotłuszczowa oraz wysokowęglowodanowa, unikanie głodówek, podawanie dużych dawek dekstrozy (z insuliną lub bez), podaż płynów dożylnie. Napady drgawek należy leczyć objawowo (unikać leczenia za pomocą walproinianu). Kobiety ciężarne należy monitorować pod kątem wystąpienia ostrego stłuszczenia wątroby oraz stanu przedrzucawkowego (MZ 2018).

19) Deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA (MADD) oraz acyduria glutarowa typu II (GA II)

ICD-10	OMIM	ORPHA
brak/brak	231680	26791

Deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA (MADD) zwany również acydurii glutarowa typu II (GA II) występuje u 1:200 000 przypadków. Zaburzony transfer elektronów z FAD-zależnych dehydrogenaz na łańcuch oddechowy spowodowany defektem flawoproteiny przenoszącej elektrony lub deficytem oksydoreduktazy powoduje nie tylko upośledzenie utleniania kwasów tłuszczowych, ale także zaburza funkcję dehydrogenaz w metabolizmie aminokwasów (np. walina, leucyna, izoleucyna, tyrozyna, lizyna). W postaci noworodkowej zwykle zgon w pierwszych tygodniach życia. W związku z wydalaniem metabolitami używana jest nazwa acyduria glutarowa typu II (GA II).

Objawy: Postać ciężka: malformacje twarzy i mózgu, cysty w nerkach, postępująca encefalopatia, padaczka. Postać łagodna: nawracające wymioty z hipoglikemią hypoketotyczną i kwasicią metaboliczną.

Diagnostyka: We krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: Acylokarnityny: \uparrow wszystkie C4-C18 pochodne. W moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: \uparrow kwasy mlekowy, glutarowy, etylomalonowy, kwasy dwukarboksyłowe.

Leczenie: Brak skutecznego leczenia w postaci ciężkiej. Regularne posiłki, unikanie przedłużonego głodzenia i ryboflawina w bardzo dużych dawkach (MZ 2018).

20) 3-metylokrotonyloglicynuria (MCG)

ICD-10	OMIM	ORPHA
brak	210200; 210210	6

Jest to najczęstsza acyduria organiczna wykrywana w badaniach przesiewowych noworodków. Częstość występowania choroby szacuje się na 1:20 000. Jest spowodowana deficytem enzymu karboksylazy 3- metylokrotonylo-CoA (MCG).

Objawy: Objawy kliniczne ujawniają się zwykle po okresie noworodkowym dekompenzacją metaboliczną w przebiegu stanów katabolizmu np. infekcji. Obraz kliniczny jest różnorodny: od skąpo-objawowego do

ciężkich, zagrażających życiu epizodów pogorszenia klinicznego w postaci wymiotów, drgawek, śpiączki i zespołu przypominającego zespół Reye'a.

Diagnostyka: We krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: ↑↑C5OH, ↓ wolna karnityna (C0). W moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: ↑↑ kwas 3-OH-izowalerianowy, 3-metylokrotonyloglicyna: ↓ karnityna.

Leczenie: Ograniczenie w diecie białka naturalnego, w tym głównie leucyny. Suplementacja karnityny (MZ 2018).

21) Deficyt transkarbamoilazy ornitynowej (OTC)

ICD-10	OMIM	ORPHA
E72.4	311250	664

Deficyt transkarbamoilazy ornitynowej (OTC) jest wrodzonym defektem metabolicznym na szlaku cyklu mocznikowego, upośledzającym syntezę mocznika i prawidłowe wydalanie azotu, co prowadzi do kumulacji amoniaku w organizmie. OTC jest najczęstszym wrodzonym defektem cyklu mocznikowego (hiperamonię pierwotną) i występuje z częstością 1:56 500-1:133 000.

Objawy: w okresie noworodkowym: zaburzenia karmienia, wymioty, hipotonia mięśniowa i narastające, do śpiączki, zaburzenia świadomości. Obraz kliniczny przypomina posocznicę, ale z prawidłowymi wykładnikami stanu zapalnego. Pozostałe objawy obejmują: encefalopatię z hiperamonemią, objawy neurologiczne (niepełnosprawność intelektualna, padaczka), ze strony układu pokarmowego – wymioty. U części chorych występuje awersja do pokarmów wysokobiałkowych (mięśnych, nabiału). Spektrum objawów u płci męskiej i żeńskiej jest podobna, przy większym odsetku postaci późnych czy bezobjawowego nosicielstwa u płci żeńskiej.

Diagnostyka: Podstawą rozpoznania OTCD jest stwierdzenie hiperamonemii we krwi (z reguły powyżej 200 μmol/L), z tym, że w postaciach nawrotowych hiperamonemia może występować okresowo, równolegle z encefalopatią. W aminoacydogramie osocza obecne jest małe stężenie cytruliny i argininy, zwiększenie stężenia ornityny i glutaminy. Charakterystyczne jest zwiększenie wydalania kwasu orotowego. potwierdzeniem diagnozy jest znalezienie patogenicznej mutacji w OTC.

Leczenie: w przypadku ostrej encefalopatii hiperamonemicznej: intensywne leczenie w warunkach ośrodka specjalistycznego, z uwzględnieniem pozaustrojowej eliminacji amoniaku, podaniem dożylnym zmiataczy amoniaku (benzoesan i fenylomaślanu sodu), argininy i stężonych roztworów glukozy w celu zahamowania katabolizmu własnych białek organizmu. W drugiej dobie leczenia należy zacząć podawać białko w ilości połowy minimalnego dobowego zapotrzebowania. Podstawą przewlekłego leczenia OTCD jest leczenie żywieniowe z ograniczeniem podaży białka doustnymi preparatami benzoesanu sodu czy fenylomaślanu sodu czy glicerolu oraz argininy. W razie niemożności osiągnięcia wyrównania metabolicznego należy rozważyć przeszczepienie wątroby. Aktualnie trwają też badania kliniczne nad terapią genową choroby.

22) Deficyt syntetazy argininobursztynianowej (ASS), inaczej cytrulinemia typu I, (CIT I)

ICD-10	OMIM	ORPHA
E72.2	215700	247525

Częstość występowania cytrulinemii typu I (CIT I) szacuje się na 1:57 000. Choroba należy do zaburzeń cyklu mocznikowego i jest spowodowana deficytem syntazy argininobursztynianu (ASS).

Objawy: Wczesne objawy ciężkiej hiperamonemii wymagają zewnątrzustrojowej detoksykacji. Przebieg łagodny z ujawnieniem po okresie noworodkowym.

Diagnostyka: We krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: ↑↑ Cit, ↓Arg. W osoczu krwi analiza aminokwasów metodą HPLC: ↑↑ Cit, ↓Arg. W moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: ↑ kwas orotowy (mocz).

Leczenie: W stanie ostrym: jak MSUD. Przewlekłe, dieta z ograniczeniem białka naturalnego, leki detoksykujące (MZ 2018).

23) Deficyt liazy argininobursztynianowej (ASL), inaczej acyduria argininobursztynianowa

ICD-10	OMIM	ORPHA
E72.2	207900	23

Częstość występowania deficytu liazy argininobursztynianowej szacuje się na 1:100 000-1:200 000. Choroba jest spowodowana niedoborem enzymu ASL w fibroblastach.

Objawy: Występują albo wkrótce po urodzeniu, z ciężką śpiączką przebiegającą z hiperamonemią często zakończoną zgonem, albo w okresie dzieciństwa z hepatomegalią i niepełnosprawnością intelektualną. Przebiega z hiperamonemią i niedoborem argininy.

Diagnostyka: We krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: ↑Cyt, ↓Arg, ↑ASA. W osoczu analiza aminokwasów: ↑Cyt, ↓Arg. W moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: ↑↑ kwas argininobursztynianowy, kwas orotowy.

Leczenie: Dieta z ograniczeniem białka naturalnego. Suplementacja argininy (MZ 2018).

24) Deficyt arginazy (ARG), inaczej argininemia

ICD-10	OMIM	ORPHA
E72.2	207800	90

Argininemia jest chorobą autosomalną recesywną, powodującą hiperamonemię wtórną oraz akumulację argininy. Za schorzenie odpowiadają mutacje w genach: *ARG1* oraz *ARG2*. Deficyt arginazy jest najczęstszym zaburzeniem cyklu mocznikowego – szacowana częstość występowania 1:2 000 000-1:1 000 000.

Objawy: cofnięcie rozwoju (spowodowane zanikiem kory mózgowej oraz zmianami niedokrwiennymi i obrzękiem mózgu), postępująca paraplegia spastyczna, niepełnosprawność intelektualna, objawy związane z encefalopatią oraz hiperamonemią.

Diagnostyka: diagnozę potwierdza wysoki poziom argininy w badaniu profilu aminokwasów w surowicy.

Leczenie: leczenie zachowawcze hiperamonemii – podawanie płynów dożylnie, stosowanie fenylooctanu sodu lub benzoesu sodu, dieta niskobiałkowa.

25) Deficyt syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS)

ICD-10	OMIM	ORPHA
E72.2	237310	927

Hiperamonemia spowodowana niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianu. Rzadkie zaburzenie metabolizmu cyklu mocznikowego powodujące deficyt detoksykacji amoniaku i syntezy argininy, charakteryzujące się hiperamonemią o zmiennym nasileniu. Do chwili obecnej zgłoszono ok. 100 przypadków tej choroby.

Objawy: trudności w karmieniu u noworodków, wymioty, letarg, przyspieszony oddech, drgawki i śpiączka, w wieku dorosłym – bóle głowy, objawy żołądkowo-jelitowe, drgawki, problemy behawioralne oraz / lub psychiatryczne, dezorientację i letarg.

Diagnostyka: oprócz hiperamonemii rozpoznanie stawia się podwyższeniem poziomu glutaminy w połączeniu ze spadkiem poziomu cytruliny/argininy i brakiem kwasu orotowego w moczu. Potwierdzenie choroby za pomocą technik sekwencjonowania DNA jest obowiązkowe. W postawieniu ostatecznej diagnozy przydatnym może być zbadanie enzymatycznej aktywności NAGS (po biopsji wątroby).

Leczenie: leczenie zachowawcze hiperamonemii – podawanie płynów dożylnie, stosowanie substancji wychwytyjących amoniak (fenylooctan sodu lub benzoesan sodu), L-argininy i N-karbamylglutaminianu. Po ustaleniu ostatecznej diagnozy NAGS – codzienne podawanie N-karbamylglutaminianu (może być wystarczające jako leczenie samodzielne, bez ograniczenia podaży białka).

26) Deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej 1 (CPS1)

ICD-10	OMIM	ORPHA
E72.2	237300	147

Niedobór syntetazy karbamoilofosforanowej 1 to rzadkie, ciężkie zaburzenie metabolizmu cyklu mocznikowego prowadzące do hiperamonemii. Częstość występowania choroby na całym świecie wynosi 1:526 000-1:1 300 000.

Objawy: trudności w karmieniu oraz letarg (u noworodków), ból głowy, drgawki, dezorientacja, hipotonia osiowa, zaburzenia funkcji poznawczych.

Diagnostyka: rozpoznanie opiera się głównie na objawach klinicznych i wynikach badań laboratoryjnych. Wyniki badań biochemicznych obejmują ciężką hiperamonemię oraz bardzo niski poziom cytruliny i argininy w osoczu, wysoki poziom glutaminy w osoczu, zwiększona aktywność aminotransferaz oraz niski lub prawidłowy poziom kwasu orotowego w moczu. Badania genetyczne potrzebne są do potwierdzenia diagnozy.

Leczenie: leczenie zachowawcze hiperamonemii – podawanie płynów dożylnie, stosowanie substancji wychwytyjących amoniak (fenylooctan sodu lub benzoesan sodu), stosowanie wlewów (glukoza, tłuszcze). U pacjentów w śpiączce hiperamonicznej należy dodatkowo kontrolować EEG oraz leczyć ewentualne napady padaczkowe (nie należy do tego celu stosować kwasu walproinowego), Zaleca się stosowanie dożywno diety ubogobiałkowej, suplementację niezbędnych aminokwasów, cytruliny i argininy (w razie potrzeby) oraz stosowanie substancji wychwytyjących amoniak. Wczesny przeszczep wątroby u osób z CPS1D może skorygować jedynie nieprawidłowości o podłożu metabolicznym, nie odwraca zaś powikłań neurologicznych.

27) Cytrulinemia typu II (CIT II)

ICD-10	OMIM	ORPHA
brak	603471	247585

Cytrulinemia typu II (CIT II) w populacji kaukaskiej występuje wyjątkowo rzadko, natomiast jest częsta w Azji. Choroba jest spowodowana deficytem mitochondrialnego białka transportowego Asp-Glu zwanego też deficytem cytryny.

Objawy: U dzieci: ostra dysfunkcja wątroby – zwykle noworodkowa cholestaza wewnątrzwątrobowa, czasem prowadząca do ostrej niewydolności wątroby. U dorosłych: objawy encefalopatii związanej z hiperamonemią.

Diagnostyka: We krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: ↑↑ Cit, Met i Tyr. W osoczu krwi analiza aminokwasów metodą HPLC: ↑↑ Cit, Tre, Met i Tyr.

Leczenie: Dieta z ograniczeniem węglowodanów na rzecz białka. Monitorowanie stężenia amoniaku.

28) Hiperfenyloalaninemia (HPA)/fenyloketonuria (PKU)

ICD-10	OMIM	ORPHA
E70.1	264070; 233910; 261630; 261640 / 261600	238583 / 716

Częstość występowania hiperfenyloalaninemii i fenyloketonurii klasycznej w polskiej populacji szacuje się na około 1:8 000-1:10 000. Fenyloketonuria (PKU) jest monogenową dziedziczną autosomalnie recesywnie wrodzoną wadą metabolizmu spowodowaną defektem enzymatycznym hydroksylazy fenyloalaninowej. Gromadzenie fenyloalaniny, w następstwie zahamowania przemiany tego aminokwasu, powoduje zaburzenia równowagi aminokwasowej organizmu, których najpoważniejszą konsekwencją jest uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, co klinicznie manifestuje się ciężką niepełnosprawnością intelektualną. Wykrycie podwyższonego stężenia fenyloalaniny zawsze wymaga różnicowania fenyloketonurii klasycznej z innymi postaciami hiperfenyloalaninemii (HPU).

Objawy: Noworodek rodzi się pozornie zdrowy, bez charakterystycznych objawów mogących sugerować fenyloketonurię. W okresie niemowlęcym u około 50% chorych dzieci stwierdza się niespecyficzne zmiany skórne przypominające wysypki występujące na tle alergicznym lub zapalnym (o różnym nasileniu) i skłonność do wymiotów. Choroba ma przebieg podstępny. Z wiekiem dziecka na plan pierwszy w obrazie choroby wysuwa się opóźnienie rozwoju umysłowego z małą głowiem. U większości pacjentów niepełnosprawność intelektualna odpowiada wartościom charakterystycznym dla opóźnienia w stopniu głębokim (iloraz inteligencji 20-40). W 30% przypadków przed ukończeniem 1. r.ż. występują drgawki z tendencją do zmniejszania się z wiekiem częstości napadów. Wczesne rozpoznanie choroby oraz

wdrożenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego, polegające na stosowaniu diety ubogofenyloalaninowej zapobiega uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego, przez co umożliwia prawidłowy rozwój dziecka. Warunkiem pozytywnych efektów leczenia jest wprowadzenie właściwej diety już w okresie noworodkowym.

Diagnostyka: We krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: ↑-↑↑ Fenyloalanina (Phe) i ↓Tyrozyna (Tyr), ↑ Phe/Tyr. W osoczu krwi analiza aminokwasów metodą HPLC: ↑-↑↑ Fenyloalanina (Phe) i ↓Tyrozyna (Tyr), ↑ Phe/Tyr

Diagnostyka różnicowa: test z BH₄, oznaczenie aktywności DHPR w krwi pobranej na bibułę. W moczu oznaczenie profilu pteryn. Analiza DNA: Badanie mutacji w genie PAH: R408W, R158Q, c.1315+1G>A, c.1066-11G>A oraz inne rzadkie mutacje w eksonach 5 i 12 genu PAH - pierwszy etap procedury diagnostycznej. Badanie mutacji w eksonach 2, 3, 6, 7, 11 genu PAH - drugi etap procedury diagnostycznej

Leczenie: Dieta ze znacznym ograniczeniem fenyloalaniny z niezbędnym regularnym monitorowaniem stężeń fenyloalaniny (MZ 2018).

29) Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych

ICD-10	OMIM	ORPHA
E71.3	nd	nd

Częstość występowania zaburzeń przemian kwasów tłuszczowych innych niż wymienione powyżej (tj. MCAD, LCHAD, VLCAD, MAD, CPT1, CPT2, CACT, CTD, CUD, MCD, SCAD) jest nieznana. Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych i ketogenezy to grupa kilkunastu defektów, które łączy wspólny patomechanizm. Niewystarczająca produkcja ciał ketonowych w połączeniu z inhibicją glukoneogenezy przez zmniejszenie poziomu acetylo-CoA prowadzi w stanach katabolizmu (przedłużone głodzenie, operacja, infekcja) do śpiączki, która przebiega z uszkodzeniem wątroby, hipoglikemią hypoketotyczną i hiperamonemią. Pierwszy epizod występuje zwykle u starszych niemowląt. Kumulacja toksycznych acylokarnityn o długim łańcuchu w zaburzeniach utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych może powodować ciężkie objawy u noworodka, takie jak postępująca dysfunkcja wątroby i zaburzenia rytmu serca, zagrażające życiu. Inne defekty utleniania kwasów tłuszczowych i transportu karnityny mogą ujawniać się u młodzieży i dorosłych przewlekłym osłabieniem z bólami mięśniowymi i nawracającą rabdomiolizą albo ostrą lub przewlekłą kardiomiopatią. Choroby z tej grupy dziedziczą się w sposób autosomalny recesywny.

Diagnostyka: We krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: acylokarnityny. W moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS.

Leczenie: Postępowaniem z wyboru są regularne posiłki z unikaniem przedłużonego głodzenia

30) Inne określone lub nieokreślone wrodzone wady metabolizmu

ICD-10	OMIM	ORPHA
E88.8/E88.9	nd	nd

Wrodzone wady metabolizmu o bardzo rzadkim występowaniu mogą być również klasyfikowane jako inne określone wrodzone wady metabolizmu (E88.8) lub inne nieokreślone wrodzone wady metabolizmu (E88.9).

6.2. Zestawienie technologii medycznych dostępnych w Polsce w terapii wrodzonych wad metabolizmu

Tabela 14. Zestawienie technologii medycznych dostępnych w Polsce w terapii wrodzonych wad metabolizmu.

Wskazanie	Technologia lekowa/rodzaj terapii	Źródło
Acyduria metylomalonowa (MMA)	Carbaglu/Ucedane (kwas kargluminowy)	Program lekowy B.143
	L-karnityna (L-karnityna)	Program lekowy B.109
	Isoleucine 50	Import docelowy (BIP AOTMIT 143/2023)
	MCT Procal	Import docelowy (BIP AOTMIT 136/2022)
	Milupa Basic-P	Import docelowy (BIP AOTMIT 48/2022)

Wskazanie	Technologia lekowa/rodzaj terapii	Źródło
	Hydroxocobalamin Acetate Sterop; Hydroxocobalamin; Vitamin B12 Depot; Megamilbedoce	Import docelowy (BIP AOTMiT 147/2021)
	MTC Oil	Import docelowy (BIP AOTMiT 73/2021)
	SOS 10; SOS 15; SOS 20; SOS 25	Import docelowy (BIP AOTMiT 229/2020)
Defekty kobalaminozależne	Hydroxocobalamin Acetate Sterop; Hydroxocobalamin; Vitamin B12 Depot; Megamilbedoce	Import docelowy (BIP AOTMiT 147/2021)
Acyduria propionowa (PA)	Carbaglu/Ucedane (kwas kargluminowy)	Program lekowy B.143
	L-karnityna (L-karnityna)	Program lekowy B.109
	Isoleucine 50	Import docelowy (BIP AOTMiT 143/2023)
	Milupa Basic-P	Import docelowy (BIP AOTMiT 48/2022)
	SOS 10; SOS 15; SOS 20; SOS 25	Import docelowy (BIP AOTMiT 229/2020)
Acyduria izowalerianowa (IVA)	Carbaglu/Ucedane (kwas kargluminowy)	Program lekowy B.143
	L-karnityna (L-karnityna)	Program lekowy B.109
	Milupa Basic-P	Import docelowy (BIP AOTMiT 48/2022)
Acyduria glutarowa typu I (GA I)	L-karnityna (L-karnityna)	Program lekowy B.109
	GA gel, GA 1 Anamix, Milupa GA 2 Prima, GA Express 15	Import docelowy (BIP AOTMiT 7/2024)
	Milupa Basic-P	Import docelowy (BIP AOTMiT 48/2022)
	SOS 10; SOS 15; SOS 20; SOS 25	Import docelowy (BIP AOTMiT 229/2020)
Choroba syropu klonowego (MSUD)	Isoleucine 50	Import docelowy (BIP AOTMiT 143/2023)
	Milupa Basic-P	Import docelowy (BIP AOTMiT 48/2022)
Tyrozynemia typu I (TYR I)	Orfadin (nityzynon)	Program lekowy B.76
	TYR Anamix, TYR Lophlex LQ; TYR Sphere;TYR Gel; TYR Cooler	Import docelowy (BIP AOTMiT 151/2023)
Tyrozynemia typu II (TYR II)	TYR Anamix, TYR Lophlex LQ; TYR Sphere;TYR Gel; TYR Cooler	Import docelowy (BIP AOTMiT 151/2023)
Tyrozynemia typu III (TYR III)	TYR Anamix, TYR Lophlex LQ; TYR Sphere;TYR Gel; TYR Cooler	Import docelowy (BIP AOTMiT 151/2023)
Alkaptonuria	-	-
Defekt transportu karnityny (deficyt transportera karnityny: pierwotny deficyt karnityny [CTD], defekt wychwytu karnityny [CUD])	L-karnityna (L-karnityna)	Program lekowy B.109
Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu I (CPT 1)	Lipistart	Import docelowy (BIP AOTMiT 35/2023)
	MCT Procal	Import docelowy (BIP AOTMiT 136/2022)
	MTC Oil	Import docelowy (BIP AOTMiT 73/2021)
Deficyt translokazy karnityny, nośnik karnityna: acylokarnityna (CACT)	L-karnityna (L-karnityna)	Program lekowy B.109
	MTC Oil	Import docelowy (BIP AOTMiT 73/2021)
	Milupa Basic F	Import docelowy (BIP AOTMiT 25/2021)
Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu II (CPT2)	L-karnityna (L-karnityna)	Program lekowy B.109
	Lipistart	Import docelowy (BIP AOTMiT 35/2023)
	MCT Procal	Import docelowy (BIP AOTMiT 136/2022)
Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA (bardzo długocząściowych kwasów tłuszczowych (VLCAD)	L-karnityna (L-karnityna)	Program lekowy B.109
	Lipistart	Import docelowy (BIP AOTMiT 35/2023)
	Liquigen	Import docelowy (BIP AOTMiT 120/2023)
	Monogen	Import docelowy (BIP AOTMiT 115/2023)
	MCT Procal	Import docelowy (BIP AOTMiT 136/2022)
	MTC Oil	Import docelowy (BIP AOTMiT 73/2021)
	SOS 10; SOS 15; SOS 20; SOS 25	Import docelowy (BIP AOTMiT 229/2020)
	L-karnityna (L-karnityna)	Program lekowy B.109
	Lipistart	Import docelowy (BIP AOTMiT 35/2023)

Wskazanie	Technologia lekowa/rodzaj terapii	Źródło
Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD)	Liquigen	Import docelowy (BIP AOTMiT 120/2023)
	Monogen	Import docelowy (BIP AOTMiT 115/2023)
	MCT Procal	Import docelowy (BIP AOTMiT 136/2022)
	MTC Oil	Import docelowy (BIP AOTMiT 73/2021)
	SOS 10; SOS 15; SOS 20; SOS 25	Import docelowy (BIP AOTMiT 229/2020)
Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCAD)	L-karnityna (L-karnityna)	Program lekowy B.109
Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCAD)	-	-
Deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA (MADD) oraz acyduria glutarowa typu II (GA II)	L-karnityna (L-karnityna)	Program lekowy B.109
	SOS 10; SOS 15; SOS 20; SOS 25	Import docelowy (BIP AOTMiT 229/2020)
3-metylokrotonyloglicynuria (MCG)	L-karnityna (L-karnityna)	Program lekowy B.109
Deficyt transkarbamoilazy ornitynowej (OTC)	Ravicti (fenylomaślan glicerolu)	Program lekowy B.140
	Isoleucine 50	Import docelowy (BIP AOTMiT 143 2023)
Deficyt syntetazy argininobursztynianowej (ASS), inaczej cytrulinemia typu I (CIT I)	Ravicti (fenylomaślan glicerolu)	Program lekowy B.140
	UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, oraz UCD Amino	Import docelowy (BIP AOTMiT 10/2024)
	Milupa Basic-P	Import docelowy (BIP AOTMiT 48/2022)
	SOS 10; SOS 15; SOS 20; SOS 25	Import docelowy (BIP AOTMiT 229/2020)
Deficyt liazy argininobursztynianowej (ALS), inaczej acyduria argininowobursztynianowa	Ravicti (fenylomaślan glicerolu)	Program lekowy B.140
	SOS 10; SOS 15; SOS 20; SOS 25	Import docelowy (BIP AOTMiT 229/2020)
Deficyt arginazy (ARG), inaczej argininemia	Ravicti (fenylomaślan glicerolu)	Program lekowy B.140
	SOS 10; SOS 15; SOS 20; SOS 25	Import docelowy (BIP AOTMiT 229/2020)
Deficyt syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS)	SOS 10; SOS 15; SOS 20; SOS 25	Import docelowy (BIP AOTMiT 229/2020)
Deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej 1 (CPS1)	Ravicti (fenylomaślan glicerolu)	Program lekowy B.140
	Milupa Basic-P	Import docelowy (BIP AOTMiT 48/2022)
Cytrulinemia typu II (CIT II)	Milupa Basic-P	Import docelowy (BIP AOTMiT 48/2022)
	MTC Oil	Import docelowy (BIP AOTMiT 73/2021)
Hiperfenyloalaninemia (HPA)/fenyloketonuria (PKU)	Easiphen, Lophlex, Mevalia PKU Motion, Milupa PKU 1, Milupa PKU 2, Milupa PKU 3, Phenyl-Free 1, Phenyl-Free 2, PKU Anamix junior, PKU Cooler, PKU Express, PKU Gel, PKU Lophlex LQ, PKU Lophlex Select, PKU Sphere, XP Analog LCP, XP Maxamum	Obwieszczenie MZ (śsspz dostępne w aptece na receptę, pacjenci z fenyloketonurią)
Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych	-	-
Inne określone lub nieokreślone wrodzone wady metabolizmu	-	-

6.3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 15. Przegląd wytycznych klinicznych w zakresie diagnostyki i monitorowania leczenia wybranych chorób metabolicznych

Autor/Organizacja, rok, kraj/region	Wybrane rekomendacje i wytyczne kliniczne w zakresie diagnostyki i monitorowania choroby
Acyduria metylomalonowa, Acyduria propionowa	
Konsensus ekspertów 2020 Europa (Forny 2020)	<ul style="list-style-type: none"> Zdecydowanie zalecamy uwzględnienie kwasicy metylomalonowej (MMA) i kwasicy propionowej (PA) w diagnostyce różnicowej ostrego lub okresowego pogorszenia stanu neurologicznego oraz w diagnostyce różnicowej sepsy noworodków. (Jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: bardzo silna) Zdecydowanie zalecamy oznaczanie kwasów organicznych w moczu, celem uzyskania wiarygodnej diagnozy MMA lub PA. (Jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: bardzo silna)

Autor/Organizacja, rok, kraj/region	Wybrane rekomendacje i wytyczne kliniczne w zakresie diagnostyki i monitorowania choroby																								
	<p>Jeżeli na podstawie oceny klinicznej i podstawowych parametrów laboratoryjnych lub nieprawidłowego wyniku badań przesiewowych noworodków podejrzewa się kwasicę organiczną, rozpoznanie MMA lub PA ustala się na podstawie pomiaru zawartości kwasów organicznych w moczu. Podwyższone stężenie kwasy metylomalonowego wraz z 3-hydroksypropionianem i obecność 2-cytrynianu metylu potwierdzają rozpoznanie MMA, podczas gdy ten sam wzorec bez nieprawidłowych poziomów kwasu metylomalonowego występuje w PA. Często w PA można znaleźć tygliloglicynę i propionylglicynę. Postępowanie diagnostyczne można uzupełnić pomiarem acylokarnityny w suchej kropli krwi lub osoczu. W tym teście wzrost poziomu acylokarnityny C3 (propionylkarnityny) można stwierdzić zarówno w MMA, jak i PA. Ponadto pomiary aminokwasów w osoczu wykazują podwyższony poziom glicyny w MMA i PA.</p> <ul style="list-style-type: none"> Sugerujemy wykonanie molekularnych badań genetycznych u każdego pacjenta z biochemicznym rozpoznaniem MMA i PA w celu potwierdzenia rozpoznania, przypisania do podgrup (mut0, mut-, cblA, cblB, cblD-MMA), poradnictwa genetycznego i umożliwienia diagnostyki prenatalnej. (Jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba) Sugerujemy wykorzystanie badań genetycznych w diagnostyce prenatalnej MMA i PA. (Jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba) 																								
<p>European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (EMID 2014)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostyka: Oznaczenie kwasów organicznych w moczu i profilu acylokarnityny we krwi to najczęściej stosowane badania w celu wykrycia MMA i PA. Oznaczenie stężeń aminokwasów może być pomocne w diagnostyce różnicowej i leczeniu. Całkowita homocysteina w osoczu pozwala na różnicowanie różnych typów MMA. W celu potwierdzenia diagnozy należy wykonać badania enzymatyczne i/lub molekularne analizy genetyczne w wyspecjalizowanych laboratoriach. (B) Wady różnych genów mogą powodować izolowaną kwasicę metylomalonową. Na fenotyp kliniczny wpływa podstawowy defekt enzymatyczny (mut0, mut-, cblA, cblB, cblD-wariant 2) oraz genotyp (mut, MMAA, MMAB, MMASHC). W PA nie stwierdzono korelacji genotyp-fenotyp. (C) Badania prenatalne w obu chorobach są wykonalne, jeśli przypadek indeksowy został potwierdzony biochemicznie i/lub genetycznie, a status nosiciela u rodziców został potwierdzony analizą mutacji. (D) Monitorowanie leczenia Regularne kontrole kliniczne, biochemiczne i dietetyczne są niezbędne, aby zapobiegać zaburzeniom równowagi żywieniowej oraz wykrywać i leczyć długoterminowe powikłania. <p>Częstotliwość wykonywania badań monitorujących leczenie MMA i PA (wybrane badania)</p> <table border="1" data-bbox="352 1099 1390 1491"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Cel</th> <th>Częstotliwość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aminokwasy (osocze, ilościowo 3-4 na czczo))</td> <td>Monitorowanie metabolizmu</td> <td>Co 3-6 miesięcy</td> </tr> <tr> <td>Amoniak, gazometria, mleczany</td> <td>Monitorowanie metabolizmu</td> <td>Każda wizyta w klinice</td> </tr> <tr> <td>Kwas metylomalonowy (osocze, mocz)</td> <td>Monitorowanie metabolizmu</td> <td>Co 3-6 miesięcy</td> </tr> <tr> <td>Wolna karnityna (osocze, sucha kropla krwi)</td> <td>Monitorowanie metabolizmu</td> <td>Co 6-12 miesięcy</td> </tr> <tr> <td>Albuminy, pre-albuminy</td> <td>Monitorowanie odżywienia i diety</td> <td>Co 6 miesięcy</td> </tr> <tr> <td>Pełna morfologia krwi, cynk, selen, ferrytyna, kwas foliowy, witamina B1</td> <td>Monitorowanie odżywienia i diety</td> <td>Co roku</td> </tr> <tr> <td>Wapń, fosfor, fosfataza alkaliczna, magnez, hormony przytarczyc, wit. D3</td> <td>Monitorowanie odżywienia i diety</td> <td>Co roku, częściej w przypadku przewlekłej choroby nerek</td> </tr> </tbody> </table> <p>Stopnie zaleceń: A - przegląd systematyczny RCT lub RCT ocenione na 1++ i mające bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej; lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych na 1+, mających bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników. B - Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na 2++, mające bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 1++ lub 1+ C - Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione jako 2+, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2++ D - Poziom dowodów 3 i 4; lub Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2+ Punkty dobrej praktyki: GCP - Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne.</p>	Parametr	Cel	Częstotliwość	Aminokwasy (osocze, ilościowo 3-4 na czczo))	Monitorowanie metabolizmu	Co 3-6 miesięcy	Amoniak, gazometria, mleczany	Monitorowanie metabolizmu	Każda wizyta w klinice	Kwas metylomalonowy (osocze, mocz)	Monitorowanie metabolizmu	Co 3-6 miesięcy	Wolna karnityna (osocze, sucha kropla krwi)	Monitorowanie metabolizmu	Co 6-12 miesięcy	Albuminy, pre-albuminy	Monitorowanie odżywienia i diety	Co 6 miesięcy	Pełna morfologia krwi, cynk, selen, ferrytyna, kwas foliowy, witamina B1	Monitorowanie odżywienia i diety	Co roku	Wapń, fosfor, fosfataza alkaliczna, magnez, hormony przytarczyc, wit. D3	Monitorowanie odżywienia i diety	Co roku, częściej w przypadku przewlekłej choroby nerek
Parametr	Cel	Częstotliwość																							
Aminokwasy (osocze, ilościowo 3-4 na czczo))	Monitorowanie metabolizmu	Co 3-6 miesięcy																							
Amoniak, gazometria, mleczany	Monitorowanie metabolizmu	Każda wizyta w klinice																							
Kwas metylomalonowy (osocze, mocz)	Monitorowanie metabolizmu	Co 3-6 miesięcy																							
Wolna karnityna (osocze, sucha kropla krwi)	Monitorowanie metabolizmu	Co 6-12 miesięcy																							
Albuminy, pre-albuminy	Monitorowanie odżywienia i diety	Co 6 miesięcy																							
Pełna morfologia krwi, cynk, selen, ferrytyna, kwas foliowy, witamina B1	Monitorowanie odżywienia i diety	Co roku																							
Wapń, fosfor, fosfataza alkaliczna, magnez, hormony przytarczyc, wit. D3	Monitorowanie odżywienia i diety	Co roku, częściej w przypadku przewlekłej choroby nerek																							
Defekty kobalaminozależne																									
<p>Konsensus ekspertów 2017 Świat (Huemer 2017)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Zdecydowanie zalecamy rozważenie nabytego lub genetycznego zaburzenia remetylacji w przypadku objawów neurologicznych i/lub wzrokowych i/lub hematologicznych. (Jakość dowodów: umiarkowana) Zdecydowanie zalecamy rozważenie nabytego lub genetycznego zaburzenia remetylacji w przypadku niewyjaśnionej zakrzepicy i/lub zwyrodnienia rdzenia kręgowego i/lub atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS). (Jakość dowodów: umiarkowana) 																								

Autor/Organizacja, rok, kraj/region	Wybrane rekomendacje i wytyczne kliniczne w zakresie diagnostyki i monitorowania choroby
	<ul style="list-style-type: none"> Podwyższone stężenie całkowitej homocysteiny (tHcy) w osoczu jest cechą charakterystyczną zaburzeń remetylacji. Zdecydowanie zalecamy, aby badania u pacjentów z podejrzeniem zaburzeń remetylacji rozpoczynać od pomiaru całkowitej homocysteiny we krwi. Zalecamy odwirowanie próbki krwi do oznaczenia tHcy w ciągu godziny i przechowywanie w temperaturze +4° lub zamrożenie do czasu analizy. Do pomiaru tHcy odpowiednie są testy immunologiczne lub metody chromatograficzne. (Jakość dowodów: umiarkowana) Zdecydowanie odradzamy pomiar wolnej homocysteiny zamiast całkowitej homocysteiny. (Jakość danych naukowych: umiarkowana) Zdecydowanie zalecamy, aby w przypadku wysokiego stężenia homocysteiny całkowitej przed rozpoczęciem leczenia pobrać próbki osocza i moczu do oznaczenia kwasu metylomalowego (MMA), metioniny, kwasu foliowego i witaminy B12. (Jakość danych naukowych: umiarkowana) Zdecydowanie zalecamy potwierdzenie diagnozy za pomocą molekularnej analizy genetycznej i/lub bezpośrednich lub pośrednich testów enzymatycznych w hodowanych fibroblastach skóry (lub limfocytach) w doświadczonych laboratoriach. (Jakość danych naukowych: umiarkowana) Jeżeli w indywidualnych przypadkach rozważa się diagnostykę prenatalną, zalecamy wykonanie molekularnej analizy genetycznej z próbek kosmków kosmówkowych lub płynu owodniowego, biorąc pod uwagę, że zidentyfikowano mutacje w przypadku indeksowym i status nosiciela u rodziców (Jakość danych naukowych: niska) Zdecydowanie zalecamy wykonanie badania osocza w celu oznaczenia stężenia witaminy B12 w surowicy przed rozpoczęciem leczenia w przypadkach zidentyfikowanych przez NBS w ramach badań mających na celu wykluczenie niedoboru witaminy B12 u matki. (Jakość danych naukowych: umiarkowana) Zalecamy stosowanie acylokarnityny C3 i stosunku C3/C2 jako głównych markerów do badań przesiewowych pod kątem wczesnego początku defektu cblC. (Jakość danych naukowych: umiarkowana) Sugerujemy rozważenie acylokarnityny C17 jako obiecującego głównego markera do badań przesiewowych pod kątem wczesnego początku defektu cblC. (Jakość danych naukowych: niska) Zdecydowanie zalecamy wykonanie badań drugiego stopnia z użyciem tHcy i kwasu metylomalowego MMA w celu poprawy swoistości i odróżnienia wady od innych zaburzeń. (Jakość danych naukowych: umiarkowana)
Acyduria izowalerianowa	
<p>European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (EMID 2014)</p>	<p>Diagnostyka</p> <ul style="list-style-type: none"> Oznaczenie kwasów organicznych w moczu i profilu acylokarnityny we krwi to zalecane badania w celu wykrycia kwasicy izowalerianowej (IVA). (B) Badania przesiewowe noworodków pod kątem IVA są technicznie wykonalne. (B) Do diagnostycznego potwierdzenia IVA można zastosować analizę mutacji genu IVD. (C) Do diagnostycznego potwierdzenia IVA można zastosować analizę enzymów w hodowanych fibroblastach. (D) Kwasica metaboliczna (z podwyższoną luką anionową), podwyższony poziom mleczanów, hiperamonemia, podwyższone stężenie ciał ketonowych w moczu (szczególnie u noworodków) są laboratoryjnymi cechami charakterystycznymi dla kwasicy organicznej, w tym IVA, i dlatego należy je badać u każdego krytycznie chorego pacjenta lub z niewyjaśnionym stanem. <p>Monitorowanie leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy wykonać pomiar amoniaku i mleczanu we krwi oraz przeprowadzić analizę gazometryczną krwi, ponieważ są one cennymi markerami. Podczas leczenia należy monitorować zawartość aminokwasów i karnityny w osoczu. Monitorowanie i interpretację stężeń izowaleryloglicyny w moczu i izowalerylokarnityny w osoczu należy dostosować indywidualnie. <p>Stopnie zaleceń:</p> <p>A - przegląd systematyczny RCT lub RCT ocenione na 1++ i mające bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej; lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych na 1+, mających bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników.</p> <p>B - Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na 2++, mające bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 1++ lub 1+</p> <p>C - Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione jako 2+, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2++</p> <p>D - Poziom dowodów 3 i 4; lub Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2+</p> <p>Punkty dobrej praktyki: <small>GCP - Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne.</small></p>
Acyduria glutarowa typu I	
<p>Konsensus ekspertów (Boy 2022)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pozytywne (nieprawidłowe) wyniki przesiewowych badań noworodków i/lub sugestywne objawy kliniczne, biochemiczne i/lub neuroradiologiczne należy potwierdzić badaniami diagnostycznymi, obejmującymi analizę ilościową kwasu glutarowego i kwasu 3-hydroksyglutarowego w moczu i/lub krwi, a jeśli są nieprawidłowe, molekularną analizę genetyczną genu GCDH i/lub analizę enzymu GCDH w leukocytach lub fibroblastach (Poziom rekomendacji: A; poziom dowodów: umiarkowany; znaczenie kliniczne: wysokie)

Autor/Organizacja, rok, kraj/region	Wybrane rekomendacje i wytyczne kliniczne w zakresie diagnostyki i monitorowania choroby
	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku dzieci z dodatnim (nieprawidłowym) wynikiem przesiewowych badań noworodków, ale ujemnym (prawidłowym) potwierdzającym badaniem diagnostycznym, matka może zostać poinformowana o możliwym stanie GA1, który może być dalej badany poprzez ukierunkowane badanie diagnostyczne (patrz Rysunek 1). (Poziom rekomendacji: 0; poziom dowodów: umiarkowany; znaczenie kliniczne: nieznanie) Czynność nerek należy oceniać co roku, począwszy od 6. r.ż.: aminokwasy w osoczu, poziom karnityny (osocze, surowica lub z „suchej” kropli krwi), kreatynina, cystatyna C, współczynnik filtracji kłębuszkowej (w razie potrzeby należy pobrać mocz (tylko w przypadku nieprawidłowości klinicznych) pełna morfologia krwi, wapń, fosfor, albumina, enzymy wątrobowe, parathormon, ferrytyna, witamina B12, fosfataza alkaliczna, kinaza kreatynowa (kinaza kreatynowa tylko w przypadku ciężkiej dystonii/stanu dystonicznego i/lub nowych objawów klinicznych (ból/osłabienie) lub objawów rabdomiolizy). <p>(Poziom rekomendacji: B; poziom dowodów: umiarkowany do wysokiego; znaczenie kliniczne: umiarkowane)</p> <p>Rysunek 1. Algorytm postępowania diagnostycznego w GA1</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>Poziom A: „Zdecydowane” zalecenie za/przeciw: Niepożądane konsekwencje wyraźnie przeważają/nie przeważają nad pożądanymi konsekwencjami. (1) dowody są wysokiej jakości, (2) istnieje wysoki stopień pewności, że efekty zostaną osiągnięte w praktyce, (3) skutki uboczne terapii są jedynie nieliczne oraz (4) istnieje wysoki stopień akceptacji wśród osób dotkniętych chorobą. W niektórych przypadkach wydano zdecydowane zalecenia w oparciu o umiarkowany lub niski poziom dowodów, ale o dużym znaczeniu klinicznym lub korzyściach dla osób dotkniętych chorobą.</p> <p>Poziom B: Zalecenie za/przeciw: Niepożądane konsekwencje prawdopodobnie przeważają/nie przeważają nad pożądanymi konsekwencjami. (1) Baza dowodowa zawiera słabe punkty, (2) istnieje pewien stopień wątpliwości co do wielkości efektu, jakiego można oczekiwać w praktyce, (3) istnieje potrzeba zrównoważenia zalet i wad terapii lub (4) prawdopodobnie istnieją różne stopnie akceptacji wśród osób dotkniętych chorobą.</p> <p>Poziom 0: Zalecenie dotyczące badań lub warunkowe zalecenie stosowania ograniczonego do prób: Równowaga pomiędzy pożądanymi i niepożądanymi konsekwencjami jest ściśle wyważona lub niepewna.</p>
European registry and network for Intoxication type	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostyka: Dokładne rozpoznanie kwasicy glutarowej typu I ma ważne implikacje praktyczne przy opracowywaniu planów leczenia i przekazywaniu odpowiednich informacji dzieciom i ich rodzinom. Diagnostykę powinni przeprowadzić specjaliści zajmujący się metabolizmem. (GCP)

Autor/Organizacja, rok, kraj/region	Wybrane rekomendacje i wytyczne kliniczne w zakresie diagnostyki i monitorowania choroby																																											
Metabolic Diseases (EMID 2014)	<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się badania przesiewowe noworodków pod kątem kwasicy glutarowej typu I - oznaczanie acylokarnityny (C5DC) w suchej kropli krwi metodą tandemowej spektrometrii mas (MS/MS). (B) W kohorcie o dużej częstotliwości występowania chorób ze względu na pojedynczą wspólną mutację GCDH i fenotyp o niskim stopniu wydalania, w badaniach przesiewowych noworodków należy rozważyć badania genetyczne. Stosowanie badań przesiewowych opartych na MS/MS w takich populacjach prawdopodobnie doprowadzi do wyników fałszywie ujemnych. (D) W celu potwierdzenia dodatniego wyniku badań przesiewowych noworodków wymagane jest przeprowadzenie szczegółowej diagnostyki, obejmującej ilościową analizę kwasu glutarowego i 3-hydroksyglutarowego w moczu lub krwi, analizę genu GCDH i, jeśli to możliwe, analizę enzymatyczną. (D) U pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi kwasicy glutarowej typu I specyficzna diagnostyka powinna obejmować analizę ilościową kwasu glutarowego i kwasu 3-hydroksyglutarowego w moczu lub krwi, analizę genu GCDH i/lub analizę enzymów. (D) Monitorowanie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> Terapia powinna być uzupełniona regularną profesjonalną obserwacją. Monitorowanie należy zintensyfikować w każdym wieku, jeśli pojawią się nowe powikłania (związane z chorobą lub terapią) lub nieprzestrzeganie leczenia. (GCP) Analiza moczu na obecność GA i 3-OH-GA (analiza kwasów organicznych) nie dostarcza informacji do monitorowania terapii. (D) Podczas leczenia dietetycznego należy monitorować zawartość aminokwasów w osoczu (najlepiej 3-4 godziny po posiłku). (D) U wszystkich pacjentów należy monitorować poziom karnityny w osoczu w celu wykrycia wtórnego niedoboru karnityny. (D) <p>Częstotliwość wykonywania badań monitorujących leczenie w zależności od wieku pacjenta</p> <table border="1" data-bbox="351 952 1404 1422"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parametr</th> <th rowspan="2">Cel</th> <th colspan="3">Wiek</th> </tr> <tr> <th>0-2 lat</th> <th>2-6 lat</th> <th>>6 lat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aminokwasy (osocze)</td> <td>Status odżywienia</td> <td>Co 1-2 miesiące</td> <td>Co 3 miesiące</td> <td>Co 6-12 miesięcy</td> </tr> <tr> <td>Tryptofan (osocze, metodą HPLC)</td> <td>Zapobieganie niedoboru</td> <td colspan="3">U dzieci z problemami w karmieniu; lub jeśli obraz kliniczny sugeruje niedobór tryptofanu; lub jeśli suplementy aminokwasów nie zawierają tryptofanu.</td> </tr> <tr> <td>Karnityna (osocze/surowica)</td> <td>Zapobieganie niedoboru</td> <td>Co 1-2 miesiące</td> <td>Co 3 miesiące</td> <td>Co 6-12 miesięcy</td> </tr> <tr> <td>Komórki krwi, ferrytyna</td> <td>Rutynowa obserwacja, unikaj wyczerpania żelaza, kwasu foliowego i kobalaminy</td> <td>Co 6 miesięcy</td> <td>Co 6 miesięcy</td> <td>Co 6-12 miesięcy</td> </tr> <tr> <td>Albumina</td> <td>Status odżywienia</td> <td colspan="3">W przypadku wątpliwości co do stanu odżywienia oraz u dzieci mających problemy z karmieniem</td> </tr> <tr> <td>Wapń, fosforan, fosfataza alkaliczna</td> <td>Kontrola mineralizacji kości</td> <td>Co 3 miesiące</td> <td>Co 6 miesięcy</td> <td>Co 12 miesięcy</td> </tr> <tr> <td>Transaminazy</td> <td>Rutynowy monitoring</td> <td>Co 3 miesiące</td> <td>Co 6 miesięcy</td> <td>Co 12 miesięcy</td> </tr> </tbody> </table> <p>Stopnie zaleceń: A - przegląd systematyczny RCT lub RCT ocenione na 1++ i mające bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej; lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych na 1+, mających bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników. B - Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na 2++, mające bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 1++ lub 1+ C - Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione jako 2+, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2++ D - Poziom dowodów 3 i 4; lub Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2+ Punkty dobrej praktyki: GCP - Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne.</p>	Parametr	Cel	Wiek			0-2 lat	2-6 lat	>6 lat	Aminokwasy (osocze)	Status odżywienia	Co 1-2 miesiące	Co 3 miesiące	Co 6-12 miesięcy	Tryptofan (osocze, metodą HPLC)	Zapobieganie niedoboru	U dzieci z problemami w karmieniu; lub jeśli obraz kliniczny sugeruje niedobór tryptofanu; lub jeśli suplementy aminokwasów nie zawierają tryptofanu.			Karnityna (osocze/surowica)	Zapobieganie niedoboru	Co 1-2 miesiące	Co 3 miesiące	Co 6-12 miesięcy	Komórki krwi, ferrytyna	Rutynowa obserwacja, unikaj wyczerpania żelaza, kwasu foliowego i kobalaminy	Co 6 miesięcy	Co 6 miesięcy	Co 6-12 miesięcy	Albumina	Status odżywienia	W przypadku wątpliwości co do stanu odżywienia oraz u dzieci mających problemy z karmieniem			Wapń, fosforan, fosfataza alkaliczna	Kontrola mineralizacji kości	Co 3 miesiące	Co 6 miesięcy	Co 12 miesięcy	Transaminazy	Rutynowy monitoring	Co 3 miesiące	Co 6 miesięcy	Co 12 miesięcy
Parametr	Cel			Wiek																																								
		0-2 lat	2-6 lat	>6 lat																																								
Aminokwasy (osocze)	Status odżywienia	Co 1-2 miesiące	Co 3 miesiące	Co 6-12 miesięcy																																								
Tryptofan (osocze, metodą HPLC)	Zapobieganie niedoboru	U dzieci z problemami w karmieniu; lub jeśli obraz kliniczny sugeruje niedobór tryptofanu; lub jeśli suplementy aminokwasów nie zawierają tryptofanu.																																										
Karnityna (osocze/surowica)	Zapobieganie niedoboru	Co 1-2 miesiące	Co 3 miesiące	Co 6-12 miesięcy																																								
Komórki krwi, ferrytyna	Rutynowa obserwacja, unikaj wyczerpania żelaza, kwasu foliowego i kobalaminy	Co 6 miesięcy	Co 6 miesięcy	Co 6-12 miesięcy																																								
Albumina	Status odżywienia	W przypadku wątpliwości co do stanu odżywienia oraz u dzieci mających problemy z karmieniem																																										
Wapń, fosforan, fosfataza alkaliczna	Kontrola mineralizacji kości	Co 3 miesiące	Co 6 miesięcy	Co 12 miesięcy																																								
Transaminazy	Rutynowy monitoring	Co 3 miesiące	Co 6 miesięcy	Co 12 miesięcy																																								
Acyduria glutarowa typu II (GA II) syn. deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA (MADD)																																												
Medical Home Portal (MHP 2022)	Diagnostyka <ul style="list-style-type: none"> Wyniki wskazujące na ww. choroby metaboliczne: podwyższony poziom acylokarnityn C4 i C5, badania przy użyciu tandemowej spektrometrii mas (MS/MS). Badania kontrolne <ul style="list-style-type: none"> Ilościowy profil acylokarnityny w osoczu, analiza kwasu organicznego w moczu i analiza acyloglicyny, potwierdzona za pomocą testu enzymatycznego ETF/ETF-QO i/lub sekwencjonowania genu. 																																											
American College of	Diagnostyka <ul style="list-style-type: none"> acylokarnityny w osoczu: acylokarnityny, w tym C4, C5 i C8, są charakterystycznie podwyższone w GA-II, 																																											

Autor/Organizacja, rok, kraj/region	Wybrane rekomendacje i wytyczne kliniczne w zakresie diagnostyki i monitorowania choroby																													
Medical Genetics and Genomics (ACMG 2022)	<ul style="list-style-type: none"> kwasy organiczne w moczu: Pacjenci z GA-II mają złożony wzorzec, w tym podwyższony poziom kwasu glutarowego i 2-hydroksyglutarowego oraz wielu metabolitów kwasów tłuszczowych <p>W celu potwierdzenia i różnicowania diagnozy może być konieczne przeprowadzenie molekularnych badań genetycznych.</p>																													
Choroba syropu klonowego																														
British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG 2018)	<p>Badania wstępne:</p> <ul style="list-style-type: none"> gazometria i PH krwi mocznik i elektrolity glukoza pełna morfologia krwi aminokwasy (ilościowo) ketony w moczu inne badania wskazane przez wyniki kliniczne (np. CRP, posiewy krwi i moczu) <p>Monitorowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy regularnie przeprowadzać ponowną ocenę, a w przypadku pogorszenia stanu wyników powtórzyć ocenę kliniczną i badania krwi: <ul style="list-style-type: none"> gazometria i PH krwi, mocznik i elektrolity, aminokwasy w osoczu - żądanie poziomów leucyny, waliny i izoleucyny, glukoza: może wystąpić hiperglikemia, jeśli stężenie glukozy we krwi przekroczy 10 mmol/l, należy rozpocząć wlew insuliny zgodnie z lokalnym protokołem cukrzycowym, zamiast zmniejszać spożycie glukozy. Niezbędny jest ścisły nadzór, potas: stężenie potasu powinno być monitorowane i odpowiednio korygowane. 																													
Tyrozemia typu I (TYR I)																														
Przegląd i zalecenia grupy konsensusowej w USA i Kanadzie (Chinsky 2017)	<ul style="list-style-type: none"> Bursztynioaceton we krwi powinien być stosowany jako podstawowy marker do wykrywania TYR I podczas badań przesiewowych noworodków (Zgodność: 100% zdecydowanie się zgadza; Jakość dowodów B) Terozyna nie jest zalecana jako podstawowy marker podczas badań przesiewowych noworodków (Zgodność: 78% zdecydowanie się zgadza; 22% zgadza się; Jakość dowodów D) Po uzyskaniu pozytywnego wyniku badań przesiewowych noworodków, tak szybko jak to możliwe należy: <ol style="list-style-type: none"> potwierdzić HT-1 za pomocą diagnostycznego badania poziom bursztynioacetonu we krwi lub moczu (przy użyciu nowej próbki) wykonać dodatkowe zalecane badania: testy czynności wątroby (czas protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny, międzynarodowy współczynnik znormalizowany, poziomy transaminazy asparaginianowej i/lub transaminazy alaninowej), α-fetoproteiny, poziom aminokwasów w osoczu, elektrolity i glukoza. (Zgodność: 100% zdecydowanie się zgadza; Jakość dowodów D) <p>Tabela 16. Ocena i obserwacja pacjentów z TYR I zidentyfikowanych w badaniach przesiewowych noworodków (wybrane badania)</p> <table border="1" data-bbox="351 1388 1404 1624"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Ocena</th> <th rowspan="2">Rozpoczęcie terapii (wartość wyjściowa)</th> <th colspan="2">Pierwszy rok życia</th> <th colspan="3">Od 1 roku życia do 5 lat</th> <th rowspan="2">Po 5 roku życia</th> </tr> <tr> <th>Miesięczny</th> <th>Każde 3 miesiące</th> <th>Każde 3 miesiące</th> <th>Co 6 miesięcy</th> <th>Rocznie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8" style="text-align: center;">Markery MT-1</td> </tr> <tr> <td>Aminokwasy w osoczu (osocze/z suchej kropli krwi)</td> <td style="text-align: center;">X</td> <td style="text-align: center;">X</td> <td></td> <td style="text-align: center;">X</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">Co 6 miesięcy</td> </tr> </tbody> </table>	Ocena	Rozpoczęcie terapii (wartość wyjściowa)	Pierwszy rok życia		Od 1 roku życia do 5 lat			Po 5 roku życia	Miesięczny	Każde 3 miesiące	Każde 3 miesiące	Co 6 miesięcy	Rocznie	Markery MT-1								Aminokwasy w osoczu (osocze/z suchej kropli krwi)	X	X		X			Co 6 miesięcy
Ocena	Rozpoczęcie terapii (wartość wyjściowa)			Pierwszy rok życia		Od 1 roku życia do 5 lat				Po 5 roku życia																				
		Miesięczny	Każde 3 miesiące	Każde 3 miesiące	Co 6 miesięcy	Rocznie																								
Markery MT-1																														
Aminokwasy w osoczu (osocze/z suchej kropli krwi)	X	X		X			Co 6 miesięcy																							
Deficyt VLCAD (Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA (bardzo) długołańcuchowych kwasów tłuszczowych)																														
Konsensus ekspertów (VLCAD 2020)	<ul style="list-style-type: none"> Oceń wyniki badań (profil acylokarnityny w osoczu, badania genetyczne, badania enzymatyczne), ponieważ mogą one sugerować ciężkość choroby i mogą być pomocne we wczesnym kierowaniu postępowaniem żywieniowym. (Siła dowodów: rzetelne) Monitoruj kinazę kreatynową i profil karnityny w osoczu (całkowita, wolna, estry) w celu rutynowego leczenia VLCAD. (Siła dowodów: rzetelne) <p>Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie, jeśli wymagają tego szczególne okoliczności, które mogą obejmować kompleksowy panel metaboliczny, profil acylokarnityny, niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe, witaminy rozpuszczalne w tłuszczach, monitorowanie pracy serca i inne markery biochemiczne.</p> <p>Częstotliwość wykonywania badań monitorujących leczenie (wybrane badania)</p> <table border="1" data-bbox="351 1937 1197 2004"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parametr</th> <th colspan="4">Wiek</th> <th rowspan="2">Okres ciąży</th> <th rowspan="2">Po porodzie/ okres laktacji</th> </tr> <tr> <th>0-1 lat</th> <th>1-7 lat</th> <th>7-18 lat</th> <th>>18 lat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Wiek				Okres ciąży	Po porodzie/ okres laktacji	0-1 lat	1-7 lat	7-18 lat	>18 lat																		
Parametr	Wiek				Okres ciąży	Po porodzie/ okres laktacji																								
	0-1 lat	1-7 lat	7-18 lat	>18 lat																										

Autor/Organizacja, rok, kraj/region	Wybrane rekomendacje i wytyczne kliniczne w zakresie diagnostyki i monitorowania choroby						
	Kinaza keratynowa*	Co 3 mies.	Co 3-6 mies.	Co 6 mies.	Przy każdej wizycie w klinice	Przy każdej wizycie w klinice	Przy każdej wizycie w klinice
	Karnityna* (wolna, całkowita, estryfikowana)	Co 3 mies.	Co 6 mies.	Co 6 mies.	Przy każdej wizycie w klinice	Przy każdej wizycie w klinice	Przy każdej wizycie w klinice
	Acylokarnityna** (osocze)	Co 3 mies.	Co 3-6 mies.	Co 6-12 mies.	Przy każdej wizycie w klinice	Co tydzień do miesiąca	Przy każdej wizycie w klinice
<p>*Rutynowe badania laboratoryjne zalecane wszystkim osobom z VLCAD, niezależnie od ciężkości choroby.</p> <p>**Badania warunkowe wskazane, gdy ocena odżywienia wskazuje na złą dietę lub gdy występują kliniczne objawy niedoborów żywieniowych, w tym słaby wzrost lub poważna współistniejąca choroba. Jeżeli wyniki badań laboratoryjnych są nieprawidłowe, należy dokonać ponownej oceny w ciągu jednego miesiąca od interwencji.</p>							
Deficyt SCAD							
Filière de santé maladies rares G2M (G2M 2021)	<ul style="list-style-type: none"> Profil acylokarnityn we krwi i oznaczenie metodami chromatograficznymi kwasów organicznych w moczu na ogół pozwalają określić niedobór enzymu, przy czym diagnozę należy potwierdzić poprzez poszukiwanie dwóch mutacji w genie enzymu z niedoborem 						
Zaburzenia cyklu mocznikowego (Deficyt transkarbamoiłazy ornitynowej (OTC), Deficyt syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS), Deficyt syntetazy karbamoiłofosforanowej 1, Deficyt CPT1, Deficyt liazy argininobursztynianowej, Deficyt syntetazy argininobursztynianowej, Deficyt arginazy)							
European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (EMID 2014)	<p>Diagnostyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Oznaczenie amoniaku jest procedurą awaryjną, a wynik musi być dostępny w ciągu 30 minut. W przypadku zwiększenia stężenia amoniaku należy natychmiast przeprowadzić dalsze badania metaboliczne, jednocześnie nie należy opóźniać specyficznego leczenia. (D) <p>Badania pozwalające różnicować przyczynę hiperonimii obejmują m.in.: aminoacydogram w osoczu, profil acylokarnityn w surowicy/suchej kropli krwi, profil kwasów organicznych w moczu, oznaczenie kwas orotowy w moczu.</p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza mutacji jest metodą z wyboru stosowaną w celu ustalenia rozpoznania zaburzenia cyklu mocznikowego (UCD) i zapewnienia poradnictwa genetycznego. (C) Analiza enzymatyczna UCD jest możliwa, ale nie jest metodą pierwszego wyboru, jeśli dostępne są badania genetyczne. Do analizy enzymatycznej UCD można zastosować tkankę wątroby i niektóre inne tkanki. U zmarłych pacjentów z podejrzeniem UCD należy zachować fibroblasty i/lub tkankę wątroby. (D) Badania prenatalne wymagają starannego doradztwa wspólnie ze strony genetyków i specjalistów zajmujących się metabolizmem. Dostępne są różne metody badań prenatalnych, obejmujące badanie metabolitów oraz analizę enzymów i mutacji. Preferowaną metodą w przypadku wszystkich zaburzeń jest molekularna analiza genetyczna. (D) Należy poważnie rozważyć badanie przesiewowe noworodków pod kątem niedoborów syntazy argininobursztynianu, enzymu ASL i arginazy. Obecnie badanie przesiewowe noworodków nie może być zalecane w przypadku niedoborów NAGS, CPS1 i OTC. (C) <p>Monitorowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wszystkich pacjentów z UCD należy monitorować pod kątem stężenia argininy w osoczu. (C) Monitorowanie kliniczne, biochemiczne i żywieniowe jest niezbędne i powinno odbywać się według zindywidualizowanego planu. (D) <p>Stopnie zaleceń:</p> <p>A - przegląd systematyczny RCT lub RCT ocenione na 1++ i mające bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej; lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych na 1+, mających bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników.</p> <p>B - Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na 2++, mające bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 1++ lub 1+</p> <p>C - Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione jako 2+, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2++</p> <p>D - Poziom dowodów 3 i 4; lub Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2+</p> <p>Punkty dobrej praktyki:</p> <p>GCP - Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne.</p>						
Konsensus ekspertów (Haberle 2019)	<ul style="list-style-type: none"> Jeśli poziom amoniaku jest podwyższony, zdecydowanie zalecamy pobranie próbek krwi do pilnej analizy aminokwasów i acylokarnityn. Następnie należy rozpocząć leczenie w oczekiwaniu na wyniki. Należy również pobrać mocz do analizy kwasów organicznych i kwasu orotowego. (Jakość danych naukowych: umiarkowana (6/12 umiarkowana, 5/12 wysoka, 1/12 niska) 						

Autor/Organizacja, rok, kraj/region	Wybrane rekomendacje i wytyczne kliniczne w zakresie diagnostyki i monitorowania choroby
Hiperfenyloalaninemia	
Konsensus ekspertów (Sprosen 2017)	<ul style="list-style-type: none"> W diagnostyce różnicowej hiperfenyloalaninemii dowolnego stopnia należy wykluczyć niedobory BH4 poprzez pomiar stężenia pteryn we krwi lub moczu oraz aktywności reduktazy dihydropterydyny w suchej kropli krwi (Poziom rekomendacji: C) Monitorowanie: zaleca się pomiar aminokwasów w osoczu, homocysteiny lub kwasu metylomalonowego w osoczu, hemoglobiny, średniej objętości krwinek i ferrytyny. Wszystkie inne mikroelementy (witaminy i minerały, w tym wapń, cynk, selen) lub hormony (parathormon) mogą być brane pod uwagę, jeśli jest to wskazane klinicznie (Poziom rekomendacji: C)

6.4. Analiza kliniczna – szczegółowe opisy postępowania w ocenianych wskazaniach

Poniżej w tabeli przedstawiono informacje dotyczące m.in. korzyści z wczesnej diagnostyki i leczenia pacjentów stanowiącej populację docelową dla ocenianych świadczeń opieki zdrowotnej.

Tabela 17. Korzyści wczesnej diagnostyki i leczenia wybranych chorób metabolicznych – najważniejsze wyniki z niesystematycznego przeglądu dowodów naukowych

Jednostka chorobowa	Analiza kliniczna
Acyduria metylomalonowa (MMA)	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>Wczesna diagnoza acydurii metylomalonowej (MMA) i w konsekwencji wczesne wdrożenie leczenia prowadzi do redukcji wczesnej śmiertelności, zmniejszenia nasilenia objawów w momencie rozpoznania, korzystnych krótkoterminowych wyników neurorozwojowych oraz mniejszej częstości występowania zaburzeń ruchowych i nieodwracalnych uszkodzeń mózgu u osób dotkniętych chorobą. Jednakże wtórne powikłania mogą nadal występować i mogą obejmować niepełnosprawność intelektualną, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek z postępującym upośledzeniem czynności nerek, „udar metaboliczny” (obustronny zawał lakunarny zwojów podstawy mózgu podczas ostrej dekompensacji metabolicznej), zapalenie trzustki, zahamowanie wzrostu, funkcjonalne upośledzenie odporności, kości niewydolność szpiku, zanik nerwu wzrokowego, zaburzenia rytmu i (lub) kardiomiopatia (rozstrzeniowa lub przerostowa), stłuszczenie/zwłóknienie/rak wątroby i rak nerki (Manoli 2022).</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>Wyróżnia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> Postać dziecięcą/niereagującą na B12 choroby (podtyp enzymatyczny mut 0, cblB), manifestującą się letargiem, przyspieszonym oddechem, hipotermią, wymiotami i odwodnieniem w wyniku spożycia białka z mleka matki. Bez odpowiedniego leczenia fenotyp niemowlęcy/niereagujący na B12 może szybko przejść w śpiączkę z powodu encefalopatii hiperamonemicznej. Fenotypy z częściowym niedoborem lub odpowiedzią na witaminę B12 (mut – podtyp enzymatyczny, cblA, cblB [rzadko], cblD -MMA), w których objawy pojawiają się w pierwszych miesiącach lub latach życia i charakteryzują się problemami z karmieniem, brakiem rozwoju, hipotonią i opóźnieniem rozwoju z epizodami dekompensacji metabolicznej. Niedobór epimerazy metylomalonylo-CoA, w którym objawy wahają się od całkowitego braku objawów do ciężkiej kwasicy metabolicznej. U osób dotkniętych chorobą może również rozwinąć się ataksja, dyzartria, hipotonia, łagodne porażenie spastyczne i drgawki. (Manoli 2022) <p>Leczenie</p> <p>Leczenie obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> wysokokaloryczną dietę ubogą w niektóre białka (prekursorów propionogennych aminokwasów - izoleucyny, waliny, metioniny i treoniny), suplementację witaminy B12 (tylko typów kwasicy metylomalonowej reagującej na wit. B12), w niektórych przypadkach suplementację L-karnityny, metronidazol (celem zmniejszenia produkcji propionanu przez florę jelitową), leczenie wtórnych powikłań choroby (m.in. suplementację żelaza w niedokrwistości) przeszczepienie wątroby czy nerki celem zapobiegnięcia objawom pierwotnym. (Manoli 2022)
Defekty kobalamino-zależne	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>Wczesne leczenie zastrzykami hydroksykobalaminy poprawia przeżywalność oraz redukuje objawy biochemiczne, hematologiczne i mikroangiopatyczne u osób z cblC. Aktualne wytyczne zalecają zarówno badania przesiewowe naoworodków jak i wczesne leczenie.</p> <p>Wprowadzenie terapii w czasie fazy ostrej choroby skutkuje szybką redukcją objawów klinicznych, biochemicznych i hematologicznych u osób z cblC o wczesnym i późnym początku (Sloan 2021).</p> <p>Przebieg choroby</p>

Jednostka chorobowa	Analiza kliniczna
	<p>Zaburzenia wewnątrzkomórkowego metabolizmu kobalaminy mają zmienny fenotyp i wiek wystąpienia, na które wpływa stopień ciężkości i lokalizacja na drodze uszkodzenia. Najlepiej poznany i najczęściej występującym fenotypem jest <i>cb1C</i>, Wiek początkowej prezentacji <i>cb1C</i> obejmuje szeroki zakres:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w życiu płodowym (objawy: obrzęk nieimmunologiczny, kardiomiopatia i wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu), • noworodki (objawy: małogłowie, trudności z jedzeniem, encefalopatia), • niemowlęta (objawy: problemy z karmieniem, powolny wzrost, nieprawidłowości neurologiczne, rzadko zespół hemolityczno-mocznicowy), • małe dzieci (objawy: powolny wzrost, postępująca małogłowie, cytopenie, ogólne opóźnienie rozwoju, encefalopatia i objawy neurologiczne, takie jak hipotonia i drgawki), • młodzież i dorośli (objawy neuropsychiatryczne, postępujące pogorszenie funkcji poznawczych, powikłania zakrzepowo-zatorowe i/lub podostre złożone zwyrodnienie rdzenia kręgowego). (Sloan 2021) <p>Leczenie</p> <p>Celem leczenia jest zmniejszenie ilości toksycznych metabolitów i uniknięcie niskiego poziomu metioniny. Podstawą leczenia jest hydroksykobalamina podawana pozajelitowo (powinna być stosowana natychmiast po uzyskaniu dodatniego wyniku testu diagnostycznego/ przesiewowego noworodków). Osoby z podwyższonym całkowitym poziomem homocysteiny w osoczu (tHcy) powinny otrzymywać betainę (250 mg/kg/dobę) oraz kwas foliowy.</p> <p>Ponad to aby zapobiec dekompensacji metabolicznej, zaleca się unikanie sytuacji powodujących katabolizm, takich jak długotrwały post i odwodnienie. (Sloan 2021)</p>
Acyduria propionowa (PA)	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>W przypadku braku odpowiedniego leczenia może dojść do śpiączki i śmierci. (NORD 2020)</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>Najczęstsza postać kwasicy propionowej (PA) o początku noworodkowym objawia się problemami z karmieniem i zmniejszonym pobudzeniem w pierwszych dniach życia. W przypadku braku szybkiej diagnozy i leczenia następuje postępująca encefalopatia objawiająca się letargiem, drgawkami lub śpiączką, która może zakończyć się śmiercią. Często towarzyszy jej kwasica metaboliczna z luką anionową, kwasica mleczanowa, ketonuria, hipoglikemia, hiperamonemia i cytopenie.</p> <p>Osoby z PA o późnym początku mogą nie wykazywać objawów i doświadczać kryzysu metabolicznego dopiero np. pod wpływem stresu katabolicznego (np. choroby, operacji, postu).</p> <p>Objawy ww. postaci PA mogą z czasem obejmować zaburzenia wzrostu, niepełnosprawność intelektualną, drgawki, zmiany w zwojach podstawy mózgu, zapalenie trzustki i kardiomiopatię. Inne rzadko zgłaszane powikłania obejmują zanik nerwu wzrokowego, utratę słuchu, przedwczesną niewydolność jajników i przewlekłą niewydolność nerek. (Shchelochkov 2016)</p> <p>Leczenie</p> <p>Zapobieganie pierwotnym objawom obejmuje m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiednią dietę (kontrolowane spożycie substratów propiogennych przy jednoczesnym zapewnieniu prawidłowej syntezy białek i zapobieganiu katabolizmowi białek, niedoborom aminokwasów). • Farmakoterapię (lewokarnityna, leki przeciwbakteryjne np. metronidazol, suplementacja biotyny). • Postępowanie podczas epizodów dekompensacji metabolicznej obejmuje m.in.: • Unikanie postu (np. stosowanie dekstrozy dożylnie). • Zwiększenie spożycia kalorii w celu zapobiegania katabolizmowi (np. przyjmowanie dożylniej emulsji tłuszczowej). <p>Leczenie dekompensacji ostrej jest leczeniem doraźnym mającym na celu odwrócenie reakcji katabolicznych poprzez promocję anabolizmu i usunięcie toksycznych produktów pośrednich (za pomocą farmakoterapii, diety, procedur medycyny m.in. hemodializy). (Shchelochkov 2016)</p>
Acyduria izowalerianowa (IVA)	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>Wczesne leczenie u osób zidentyfikowanych w wyniku badań przesiewowych noworodków może znacznie zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność u osób z klasycznym IVA. (Mütze 2024)</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>U osób z klinicznymi objawami acydurii izowalerianowej (IVA) stwierdza się albo klasyczną IVA podczas badań przesiewowych noworodków, albo klasyczną IVA z późniejszym rozpoznaniem z powodu pominięcia diagnozy lub późniejszego wystąpienia objawów klinicznych. Klasyczny IVA charakteryzuje się ostrymi zaburzeniami metabolicznymi (wymioty, złe odżywianie, letarg, hipotonia, drgawki i wyraźny zapach spoconych stóp). Ostre zaburzenia metaboliczne są zwykle wywołane przez post, chorobę (gorączkową) (zwłaszcza zapalenie żołądka i jelit) lub zwiększone spożycie białka. Pogorszenie stanu klinicznego często następuje w ciągu kilku godzin lub dni po urodzeniu. Dodatkowe objawy klasycznej IVA obejmują opóźnienie rozwoju, niepełnosprawność intelektualną i/lub zaburzenia funkcji poznawczych, padaczkę i zaburzenia ruchowe (drżenie, dysmetria, ruchy pozapiramidowe). Wczesne leczenie u osób zidentyfikowanych w badaniach przesiewowych noworodków może znacznie zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność (Mütze 2024).</p> <p>Leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta z ograniczeniem żywności wysokobiałkowej, • Farmakoterapia (L-karnityna i gliceryna). (Mütze 2024).
Acyduria glutarowa typu I (GA I)	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>W dobie badań przesiewowych noworodków szybkie rozpoczęcie leczenia bezobjawowych niemowląt oznacza, że u większości osób, u których rozwinęłyby się objawy GA-1 o początku wczesnodziecięcym lub o późniejszym początku,</p>

Jednostka chorobowa	Analiza kliniczna
	<p>pozostaje bezobjawowych; jednakże może być u nich zwiększone ryzyko innych objawów (np. choroby nerek), które stają się widoczne w miarę ewolucji zrozumienia historii naturalnej leczonego GA-1 (Larson 2019)</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>Spektrum fenotypowe nieleczonej kwasicy glutarowej typu 1 (GA-1) waha się od postaci bardziej powszechnej (choroba o początku w dzieciństwie) do postaci mniej powszechnej (choroba o późniejszym początku, tj. po 6. roku życia). Warto zauważyć, że fenotyp GA-1 może znacznie się różnić u nieleczonych członków rodziny o tym samym genotypie, przede wszystkim w zależności od wieku, w którym wystąpił pierwszy ostry przełom encefalopatyczny: od trzech miesięcy do sześciu lat w przypadku GA-1 o początku wczesnodziecięcym i po sześciu latach o późniejszym początku (Larson 2019)</p> <p>Leczenie</p> <p>Wszystkie dzieci z GA-1 i trudnościami w karmieniu wymagają nadzoru specjalisty dietetyka metabolicznego mającego doświadczenie w prowadzeniu diety w GA-1. Główne zasady leczenia to zmniejszenie utleniania lizyny i wzmocnienie fizjologicznej detoksykacji glutarylo-CoA. Skojarzona terapia metaboliczna obejmuje następujące działania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta o niskiej zawartości lizyny, • Suplementacja karnityną, <p>Leczenie doraźne podczas epizodów, mające na celu zapobieganie katabolizmowi i minimalizowanie narażenia OUN na lizynę i jej toksyczne produkty uboczne metabolizmu (Larson 2019)</p>
Choroba syropu klonowego (MSUD)	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>Szybka diagnoza oraz rozpoczęcie leczenia bezobjawowych niemowląt powoduje, że u większości osób, u których rozwinęłyby się objawy noworodkowe MSUD, objawy nie wystąpią. (Strauss 2020)</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>Objawy nieleczonej klasycznej postaci choroby syropu klonowego (MSUD) u nowonarodzonych dzieci obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12–24 godzina życia: podwyższone stężenie aminokwasów rozgałęzionych (BCAA; leucyny, izoleucyny i waliny) i alloizoleucyny we krwi, ogólne zaburzenie proporcji stężeń aminokwasów, oraz wyczuwalny z wodkowiny zapach syropu klonowego; • 2-3 dzień życia: objawy zatrucia metabolicznego (m.in. drażliwość, senność), obecność w moczu alfa-ketokwasów o rozgałęzionych łańcuchach, acetooctanu i beta-hydroksymaślanu; • 4-6 dzień życia: postępująca encefalopatia (letarg, bezdech, opistoton i odruchowe ruchy „szermierki” lub „jazdy na rowerze”, moc z słodkim zapachem syropu klonowego); • 7-10 dzień życia: ciężkie zatrucie kończy się krytycznym obrzękiem mózgu, śpiączką i ośrodkową niewydolnością oddechową. <p>Osoby z pośrednim MSUD mają częściowy niedobór dehydrogenazy alfa-ketokwasu o rozgałęzionym łańcuchu, który objawia się sporadycznie lub reaguje na terapię tiaminą w diecie; osoby te mogą doświadczyć ciężkiego zatrucia metabolicznego i encefalopatii w wyniku stresu katabolicznego.</p> <p>U młodzieży i dorosłych chorych na MSUD występuje zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, depresji i zaburzeń lękowych. Można je skutecznie leczyć standardowymi lekami psychostymulującymi i przeciwdepresyjnymi. (Strauss 2020)</p> <p>Leczenie</p> <p>Leczenie obejmuje ograniczenie w diecie leucyny, spożywanie środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego (niezawierającą BCAA), suplementację izoleucyną i waliną oraz częste monitorowanie kliniczne i biochemiczne.</p> <p>Ostrą dekomensację metaboliczną koryguje się poprzez leczenie wywołującego ją stresu, dostarczając jednocześnie wystarczającą ilość kalorii, insuliny, wolnych aminokwasów, izoleucyny i waliny. Obrzęk mózgu jest częstym powikłaniem encefalopatii metabolicznej i wymaga ostrożnego leczenia na oddziale intensywnej terapii. Celem zapobiegnięcia objawom pierwotnym niekiedy wykonuje się ortotopowy przeszczep wątroby. (Strauss 2020)</p>
Tyrozynemia typu I (TYR I)	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>Przebieg naturalny dzieci leczonych nityzynonem różni się od historii dzieci nieleczonych. U dzieci dotkniętych chorobą w wieku poniżej dwóch lat, leczonych kombinacją nityzynonu i diety o niskiej zawartości tyrozyny, stwierdza się znaczną poprawę w porównaniu z dziećmi leczonymi samą dietą o niskiej zawartości tyrozyny. Skojarzone leczenie dietą nityzynonową i o niskiej zawartości tyrozyny spowodowało ponad 90% przeżywalności, prawidłowy wzrost, poprawę czynności wątroby, zapobieganie marskości wątroby, korekcję kwasicy kanalików nerkowych i poprawę w zakresie krzywicy wtórnej. (King 2017)</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>Nieleczona tyrozynemia typu I objawia się zwykle u małych dzieci niewydolnością wątroby, dysfunkcją kanalików nerkowych, krzywicą. Nieleczone dzieci mogą mieć powtarzające się, często nierozpoznane, kryzysy neurologiczne trwające od jednego do siedmiu dni, które mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, ból brzucha, neuropatię obwodową i (lub) niewydolność oddechową wymagającą wentylacji mechanicznej. Śmierć nielezonego dziecka następuje zwykle przed dziesiątym rokiem życia, zazwyczaj z powodu niewydolności wątroby, kryzysu neurologicznego lub raka wątrobowokomórkowego. (King 2017)</p> <p>Leczenie</p> <p>Zapobieganie objawom pierwotnym: rozpoczęcie leczenia nityzynonem natychmiast po potwierdzeniu diagnozy. Zapobieganie wtórnym powikłaniom: leczenie wczesnych objawów niedoboru karnityny, osteoporozy i krzywicy. (King 2017)</p>
Tyrozynemia typu II (TYR II)	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>Dzieci objęte wczesnym i ciągłym leczeniem tyrozynemii typu II mogą mieć zdrowy wzrost i rozwój. (HRSA 2023)</p> <p>Przebieg choroby</p>

Jednostka chorobowa	Analiza kliniczna
	<p>Objawy tyrozynemii typu II zwykle pojawiają się w pierwszym roku życia i mogą być wywołane spożywaniem pokarmów, których organizm nie jest w stanie rozłożyć, długimi okresami bez jedzenia lub chorobami i infekcjami. Objawy mogą obejmować: zwiększoną produkcję łez, światłowstręt, zaczerwienienie oczu, zmiany skórne na dłoniach i stopach, opóźnienie rozwoju. (HRSA 2023)</p> <p>Leczenie</p> <p>Leczenie obejmuje postępowanie dietetyczne (m.in. dietę ubogą w fenyloalaninę i tyrozinę). (HRSA 2023)</p>
Tyrozynemia typu III (TYR III)	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>Dzieci objęte wczesnym i ciągłym leczeniem tyrozynemii typu III mogą mieć zdrowy wzrost i rozwój. (HRSA 2023)</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>Objawy tyrozynemii typu III mogą się znacznie różnić i nie są dobrze znane. Objawy te mogą być wywołane spożywaniem pokarmów lub mleka, których organizm nie jest w stanie rozłożyć, lub długimi okresami bez jedzenia. Objawy mogą być również spowodowane chorobami lub infekcjami. Objawy tego stanu mogą obejmować: słabą koordynację i problemy z równowagą oraz padaczkę. (HRSA 2023)</p> <p>Leczenie</p> <p>Celem leczenia jest zapobieganie problemom zdrowotnym powodowanym przez tę chorobę. Leczenie obejmuje postępowanie dietetyczne (m.in. dietę ubogą w fenyloalaninę i tyrozinę). (HRSA 2023)</p>
Alkaptonuria	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>W większości przypadków rozpoznanie jest opóźnione, ponieważ w dzieciństwie choroba przebiega bezobjawowo. Opóźnienie leczenia prowadzi to do poważnych deformacji stawów, kręgosłupa i dysfunkcji narządów. Wczesna diagnoza jest kluczem do skutecznego leczenia alkaptonurii. (Sharabi 2023)</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>Objawy kliniczne alkaptonurii obejmują ochronozę tkanki łącznej oraz zapalenie stawów kręgosłupa i większych stawów. Wydalanie kwasu homogentyzynowego (HGA) z moczem i nasilenie choroby mogą znacznie się różnić w obrębie tej samej rodziny. Alkaptonuria nie powoduje opóźnienia w rozwoju ani upośledzenia funkcji poznawczych i generalnie nie skraca życia osób dotkniętych tą chorobą. (Sharabi 2023)</p> <p>Leczenie</p> <p>Terapia alkaptonurii obejmuje leczenie objawowe. (Sharabi 2023)</p>
Defekt transportu karnityny (deficyt transportera karnityny: pierwotny deficyt karnityny [CTD], defekt wychwytu karnityny [CUD])	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>Badania przesiewowe noworodków za pomocą tandemowej spektrometrii mas (MS/MS) wykrywają niski poziom wolnej karnityny i mogą identyfikować niemowlęta z CDSP i matki z CDSP (EI-Hattab 2016)</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>Objawy kliniczne układowego pierwotnego niedoboru karnityny (CDSP) mogą się znacznie różnić w zależności od wieku, w którym wystąpiła choroba, zajęcia narządów i nasilenia objawów. Fenotyp CDSP obejmuje szerokie spektrum kliniczne, w tym dekomensację metaboliczną w okresie niemowlęcym, kardiomiopatię w dzieciństwie, męczliwość w wieku dorosłym lub brak objawów. Nielezione metaboliczne i miopatyczne objawy CDSP u dzieci mogą być śmiertelne. Długoterminowe rokowanie jest korzystne, pod warunkiem, że osoby dotknięte chorobą będą przyjmować suplementy karnityny. U osób dotkniętych chorobą, które przerwały suplementację karnityną, opisano powtarzające się ataki hipoglikemii lub nagłą śmierć z powodu arytmii (EI-Hattab 2016)</p> <p>Leczenie</p> <p>Główną metodą leczenia CDSP jest doustna suplementacja lewokarnityną (L-karnityną) (EI-Hattab 2016)</p>
Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu I (CPT 1)	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>Dzieci objęte wczesnym i ciągłym leczeniem CPT I mogą mieć zdrowy wzrost i rozwój. (HRSA 2023)</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>Objawy niedoboru CPT I często pojawiają się we wczesnym dzieciństwie (w wieku od 8 do 18 miesięcy) i mogą być wywołane powszechnymi chorobami (takimi jak przeziębienie lub grypa) lub długim okresem bez jedzenia. Objawy mogą obejmować: zmniejszenie łaknienia, hepatomegalię, hipoglikemię, podwyższony poziom karnityny we krwi, hipotonię, zmęczenie lub brak energii (letarg), problemy z oddychaniem, gorączkę, biegunkę, wymioty, zmiany behawioralne. (HRSA 2023)</p> <p>Leczenie</p> <p>Leczenie obejmuje postępowanie dietetyczne (regularne i częste posiłki, dieta bogata w węglowodany i uboga w tłuszcze) oraz suplementację średniołańcuchowych trójglicerydów (MCT). (HRSA 2023)</p>
Deficyt translokazy karnityny, nośnik karnityna: acylo-karnityna (CACT)	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>Osoby dotknięte chorobą o późniejszym początku mają łagodniejsze objawy i są mniej narażone na nawracającą hiperamonemię, co pozwala na lepsze wyniki rozwojowe. Szybkie leczenie występującego epizodu, aby zapobiec hipoglikemicznemu, niedotlenieniowemu lub hiperamonemicznemu uszkodzeniu mózgu, może umożliwić prawidłowy wzrost i rozwój (Corado 2022)</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>U osób z niedoborem translokazy karnityno-acylokarnityny (CACT) objawy kliniczne mogą być różne. Do chwili obecnej zgłoszono niedobór CACT u nieco ponad 100 osób. Opisano dwa fenotypy: ciężką postać o początku noworodkowym i postać o późniejszym początku (Corado 2022)</p> <p>Leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta niskotłuszczowa • Suplementacja (trójglicerydy) (Corado 2022)

Jednostka chorobowa	Analiza kliniczna
Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu II (CPT2)	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>W przypadku postaci noworodkowej choroby niezależnie od leczenia rokowanie jest złe. Śmierć następuje w ciągu dni lub miesięcy. (Wieser 2019)</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>Rozpoznano trzy fenotypy niedoboru palmitoilotransferazy karnitynowej II (CPT II): śmiertelna postać noworodkowa; ciężka dziecięca postać wątrobowo-sercowo-mięśniowa; oraz postać miopatyczną (zwykle łagodna) której początek trwa od niemowlęctwa do dorosłości.</p> <p>Dwie pierwsze postaci są poważnymi chorobami wieloukładowymi, charakteryzującymi się niewydolnością wątroby z hipoglikemią hipoketotyczną, kardiomiopatią, drgawkami i przedwczesną śmiercią, druga charakteryzuje się bólem i osłabieniem mięśni wywołanym wysiłkiem fizycznym, czasami związanym z mioglobinurią. Miopatyczna postać niedoboru CPT II jest najczęstszym zaburzeniem metabolizmu lipidów wpływającym na mięśnie szkieletowe i najczęstszą przyczyną dziedzicznej mioglobinurii. Mężczyźni są bardziej narażeni na tę chorobę niż kobiety. (Wieser 2019)</p> <p>Leczenie objawów</p> <p>Dieta wysokowęglowodanowa (70%) i niskotłuszczowa (<20%) zapewniająca paliwo do glikolizy; zastosowanie karnityny do konwersji potencjalnie toksycznych długołańcuchowych acylo-CoA do acylokarnityny; unikanie znanych czynników wyzwalających. (Wieser 2019)</p>
Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA (bardzo długo-łańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD))	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>VLCADD może być śmiertelny, ale dzięki programom badań przesiewowych noworodków wyniki są coraz lepsze w przypadku wszystkich fenotypów. Rokowanie jest znacznie lepsze w przypadku łagodniejszych fenotypów, pod warunkiem przestrzegania protokołów leczenia (Orphanet 2014)</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>W zależności od ciężkości niedoboru bardzo długołańcuchowej dehydrogenazy acylo-koenzymu A (VLCAD), u poszczególnych osób może wystąpić hipoglikemia hipoketotyczna, powiększenie wątroby, kardiomiopatia i miopatia z nawracającą rabdomiolizą wywołaną stanem katabolicznym. Dlatego też schorzenie to podzielono na trzy podgrupy kliniczne, obejmujące postać ciężkiej niewydolności serca i wielonarządowej o wczesnym początku, postać hipoglikemii wątrobowej lub hipoketotycznej oraz postać miopatyczną o późniejszym początku. U większości chorych zidentyfikowanych podczas badań przesiewowych noworodków w momencie postawienia diagnozy nie występują objawy (Leslie 2023)</p> <p>Leczenie</p> <p>Triheptanoina (C7) została zatwierdzona przez FDA w czerwcu 2020 r. do leczenia dzieci i dorosłych z niedoborem VLCAD (Leslie 2023)</p>
Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksy-acylo-CoA długo-łańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD)	<p>Przebieg choroby</p> <p>Niedobory LCHAD i TFP to zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, które zazwyczaj objawiają się nawracającymi epizodami hipoglikemii hipoketotycznej wywołanej postem lub chorobą. Ponadto mogą występować inne charakterystyczne objawy defektów utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (FAOD), takie jak kardiomiopatia, dysfunkcja wątroby lub rabdomioliza. Obraz kliniczny przedstawia ciągle spektrum nasilenia, od ciężkich postaci o początku noworodkowym do łagodnych postaci o późnym początku. Osoby z niedoborem LCHAD zwykle mają fenotyp od ciężkiego do umiarkowanego, podczas gdy osoby z niedoborem TFP zazwyczaj mają fenotyp od ciężkiego do łagodnego. (Prasun 2022)</p> <p>Leczenie</p> <p>Zaleca się prowadzenie leczenia przez multidyscyplinarnych specjalistów, w tym lekarza metabolicznego/genetyka biochemicznego, specjalistę dietetyka metabolicznego, kardiologa, neurologa, okulistę i pediatrę rozwojowego. (Prasun 2022)</p>
Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średnio-łańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCAD)	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>W porównaniu z osobami zdiagnozowanymi na podstawie objawów klinicznych, osoby zdiagnozowane w wyniku badań przesiewowych mają średnie niższe ryzyko rozwoju choroby objawowej i częściej wykazują mniej szkodliwe mutacje. (HAS 2011)</p> <p>Wcześniej rozpoczęte leczenie zapobiegawcze zmniejsza zachorowalność i śmiertelność do niemal zerowego poziomu. (HAS 2020)</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>Klinicznie niedobór MCAD charakteryzuje się ostrymi objawami, które pojawiają się podczas długotrwałego głodzenia lub stresu (choroba, wysiłek fizyczny). U 2/3 do 3/4 osób z niedoborem MCAD w przypadku braku badań przesiewowych rozwija się kryzys dekompensacji metabolicznej. Nasilenie ataków jest bardzo zróżnicowane. Mniej poważne postaci kliniczne ograniczają się do epizodów izolowanej hipoglikemii, ale najczęściej ataki rozwijają się stopniowo i są ciężkie. Wczesne objawy to letarg, encefalopatia. Epizody dekompensacji prawie zawsze występują przed 6. rokiem życia, najczęściej pomiędzy 3. miesiącem a 3. rokiem życia. Śmiertelność przypadków z objawami klinicznymi wynosi średnio 20%. Szacuje się, że u około 7% pacjentów, którzy przeżyli kryzys metaboliczny, występują ciężkie następstwa neurologiczne. (HAS 2011)</p> <p>Leczenie</p> <p>Postępowanie długoterminowe polega na leczeniu profilaktycznym w postaci działań dietetycznych mających na celu unikanie okresów postu i zwiększanie spożycia węglowodanów w sytuacji, gdy dziecko znajdzie się w sytuacji zwiększonego zapotrzebowania energetycznego. (HAS 2020)</p>
Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA krótko-	<p>Przebieg choroby</p> <p>Większość niemowląt z niedoborem dehydrogenazy krótkołańcuchowej acylo - CoA (SCAD) zidentyfikowanym w ramach programów badań przesiewowych noworodków czuje się dobrze i zgłasza się ich krewnych bezobjawowych, którzy spełniają kryteria diagnostyczne. Dlatego SCADD jest obecnie postrzegany raczej jako fenotyp biochemiczny niż</p>

Jednostka chorobowa	Analiza kliniczna
łańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCAD)	<p>choroba. Pierwotnie u osób z potwierdzonym SCADD zgłaszano szeroki zakres objawów klinicznych, w tym ciężkie dysmorficzne rysy twarzy, trudności w karmieniu/brak prawidłowego rozwoju, kwasicę metaboliczną, hipoglikemię ketotyczną, letarg, opóźnienie rozwoju, drgawki, hipotonię, dystonię i miopatię. Jednakże zgłaszano również osoby bez objawów. W dużej grupie chorych, wykrytych na podstawie oceny metabolicznej opóźnienia rozwoju, u 20% wystąpił brak prawidłowego rozwoju, trudności w karmieniu i hipotonia; 22% miało drgawki; a u 30% wystąpiła hipotonia bez drgawek. Natomiast u większości niemowląt z SCADD wykryto rozszerzone badania przesiewowe noworodków, a zdecydowana większość tych niemowląt pozostaje bezobjawowa. Podobnie jak w przypadku innych niedoborów utleniania kwasów tłuszczowych, charakterystyczne objawy biochemiczne SCADD mogą nie występować, z wyjątkiem okresów stresu fizjologicznego, takich jak post i choroba. Rozpoznanie SCADD na podstawie wyników badań klinicznych nie powinno wykluczać dodatkowych badań w celu poszukiwania innych przyczyn (Wolfe 2018)</p> <p>Leczenie</p> <p>Ponieważ SCADD jest obecnie postrzegany raczej jako fenotyp biochemiczny niż choroba, nie ma potrzeby leczenia (Wolfe 2018)</p>
Deficyt wielu dehydro-genaz acylo-CoA (MADD) syn. Acyduria glutarowa typu II (GA II)	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>Wczesna diagnoza i leczenie bezobjawowych noworodków z postaciami choroby o późnym początku mogą zapobiec powikłaniom.</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>Niedobór mnogiej dehydrogenazy acylo-CoA (MADD) reprezentuje spektrum kliniczne, w którym objawy można podzielić na typ I (początek noworodkowy z wadami wrodzonymi), typ II (początek noworodkowy bez wad wrodzonych) i typ III (początek późny).</p> <p>U osób z MADD typu I lub II objawy zwykle pojawiają się w okresie noworodkowym w postaci ciężkiej kwasicy metabolicznej, której może towarzyszyć głęboka hipoglikemia i hiperamonemia. Wiele chorych osób umiera w okresie noworodkowym pomimo leczenia metabolicznego. U tych, które przeżyją okres noworodkowy, może wystąpić nawracająca dekompensacja metaboliczna przypominająca zespół Reye'a i rozwój kardiomiopatii przerostowej. Wrodzone anomalie mogą obejmować dysmorficzne rysy twarzy, duże torbielowate nerki, spodziectwo i strunę u mężczyzn oraz defekty migracji neuronów (heterotopie) w MRI mózgu.</p> <p>Osoby z typem III MADD, najczęstszym objawem, mogą występować od niemowlęctwa do dorosłości. Najczęstszymi objawami są osłabienie mięśni, nietolerancja wysiłku i (lub) bóle mięśni, chociaż można również zaobserwować dekompensację metaboliczną z epizodami rhabdomyolizy. Rzadko u osób z MADD o późnym początku (typ III) oprócz miopatii proksymalnej może rozwinąć się ciężka neuropatia czuciowa. (Prasun 2020)</p> <p>Leczenie</p> <p>Rutynowe codzienne leczenie obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dietę z ograniczeniem białka i tłuszczu, • unikanie długotrwałego głodzenia, • duże dawki ryboflawiny (100-300 mg dziennie), • suplementację karnityną (50-100 mg/kg dziennie w 3 dawkach podzielonych) oraz koenzymem Q 10 (60-240 mg dziennie w 2 dawkach podzielonych). <p>Dalsze leczenie obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapię żywieniową z uwzględnieniem rurki gastrostomijnej u osób z zaburzeniami rozwoju, • standardowe leczenie opóźnienia rozwoju, dysfunkcji serca i neuropatii czuciowej. <p>Leczenie ambulatoryjne w nagłych przypadkach łagodnej dekompensacji obejmuje skrócenie przerw na czczo, podanie leków przeciwgorączkowych w przypadku gorączki i leków przeciwwymiotnych w przypadku wymiotów. Leczenie ostre obejmuje hospitalizację z podaniem dożylnym płynu zawierającego co najmniej 10% glukozy oraz leczenie wodorowęglanami, w zależności od stanu metabolicznego.</p> <p>Zapobieganie pierwotnym objawom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unikanie postu i suplementacja ryboflawiną, L-karnityną i koenzymem Q 10 • Niektórym osobom dotkniętym chorobą przepisuje się dietę o ograniczonej zawartości tłuszczu i białka, w zależności od ciężkości zaburzenia. • Zapobieganie wtórnym powikłaniom : • Edukacja rodziców i opiekunów (Prasun 2020)
3-metylo-krotonylo-glicynuria (MCG)	<p>Indywidualne korzyści z wcześniej interwencji</p> <p>Dzieci, które otrzymują wczesne i ciągłe leczenie niedoboru 3-MCC, mogą cieszyć się zdrowym wzrostem i rozwojem. (HRSA 2023)</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>Objawy niedoboru 3-MCC często pojawiają się w ciągu pierwszych kilku miesięcy życia, ale mogą również pojawić się w późniejszym dzieciństwie. Niektóre dzieci z tą chorobą nigdy nie wykazują żadnych objawów.</p> <p>Objawy tego stanu mogą obejmować: słaby apetyt, sennaść, zmęczenie, nerwowość, hipotonię, spastyczność, opóźnienie wzrostu i rozwoju. (HRSA 2023)</p> <p>Leczenie</p> <p>Leczenie obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unikanie długich okresów bez jedzenia • suplementację L- karnityny. (HRSA 2023)
Deficyt transkarba-	Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji

Jednostka chorobowa	Analiza kliniczna
moliazy ornitynowej (OTC)	<p>Wczesne i ciągłe leczenie niedoborów OTC może uratować życie i prowadzić do lepszego wzrostu i rozwoju dotkniętych dzieci. (HRSA 2023)</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>Niedobór transkarbamylazy ornitynowej (OTC) może wystąpić jako ciężka choroba o początku w okresie noworodkowym u mężczyzn i jako choroba poporodowa (znana również jako choroba o późnym początku lub częściowym niedoborem) u mężczyzn i kobiet. Choroba rozpoczynająca się u kobiet w okresie noworodkowym występuje rzadko. (Lichter-Konecki 2022). Objawy obejmują hiperamonemię.</p> <p>Leczenie</p> <p>Zapobieganie pierwotnym objawom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • suplementacja substancjami wymiatającymi amoniak i aminokwasami oraz dieta niskobiałkowa. • przeszczep wątroby (Lichter-Konecki 2022)
Deficyt syntetazy argininobursztynianowej (ASS), inaczej cytrulinemia typu I (CIT I)	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>Noworodki i dzieci zdiagnozowane i skierowane na odpowiednie leczenie przeżywają przez czas nieokreślony, zwykle ze znacznymi deficytami neurologicznymi (Quinonez 2022)</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>Deficyt syntetazy argininobursztynianowej występuje jako spektrum obejmujące ostrą postać noworodkową („postać „klasyczna””, łagodniejszą postać o późnym początku („postać „nieklasyczna””), postać, w której objawy u kobiet rozpoczynają się w wieku ciąży lub poród oraz postać bez objawów lub hiperamonemii. Rozróżnienie pomiędzy postaciami opiera się przede wszystkim na wynikach klinicznych, chociaż pojawiające się dowody sugerują, że pomiar resztkowej aktywności enzymu syntazy argininobursztynianowej może pomóc w przewidywaniu tych, którzy prawdopodobnie będą mieli ciężki fenotyp, i tych, którzy prawdopodobnie będą mieli fenotyp atenuowany (Quinonez 2022)</p> <p>Leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie pierwotnym objawom: • dieta z ograniczeniem spożycia białka • terapia wymiataczem azotu • przeszczep wątroby (Quinonez 2022)
Deficyt liazy argininobursztynianowej (ALS), inaczej acyduria argininobursztynianowa	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>Biorąc pod uwagę potencjalną bezpośrednią toksyczność argininobursztynianu na hepatocyty, obniżenie poziomu argininobursztynianu w osoczu (odbicie jego produkcji przez wątrobę) może przynieść potencjalne korzyści. (Sreenath Nagamani 2019)</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>Obraz kliniczny niedoboru liazy argininobursztynianowej (ALS) jest zmienny. Dwie najczęstsze postaci to ciężka postać o początku noworodkowym i postać o późnym początku.</p> <p><u>Ciężka postać o początku noworodkowym:</u> obraz kliniczny ciężkiej postaci noworodkowej, której nie można odróżnić od innych zaburzeń cyklu mocznikowego, charakteryzuje się hiperamonemią w ciągu pierwszych kilku dni po urodzeniu. Noworodki zazwyczaj wydają się zdrowe przez pierwsze 24 godziny, ale w ciągu następnego kilku dni pojawiają się wymioty, letarg i odmowa przyjmowania pokarmu. Wczesne objawy to tachypnoe i zasadowica oddechowa. Nierozpoznanie i leczenie zaburzeń ureagenezy prowadzi do nasilonego letargu, drgawek, śpiączki, a nawet śmierci. Jedynymi objawami klinicznymi, które mogą sugerować rozpoznanie niedoboru ALS, są objawy hepatomegalii i guzka trichorrhexis (włosy grube i łamliwe) już na tak wczesnym etapie choroby.</p> <p><u>Forma o późnym początku:</u> w przeciwieństwie do postaci o początku noworodkowym, objawy postaci o późnym początku obejmują epizodyczną hiperamonemię (wywołaną ostrą infekcją, stresem lub nieprzestrzeganiem zaleceń dietetycznych i/lub leków) po zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia zachowania i/lub trudności w uczeniu się przy braku udokumentowanych epizodów hiperamonemii. (Sreenath Nagamani 2019)</p> <p>Leczenie</p> <p>Leczenie polega na szybkiej kontroli hiperamonemii podczas dekompensacji metabolicznej i długotrwałym leczeniu, aby zapobiec epizodom hiperamonemii i długotrwałym powikłaniom</p> <p>Leczenie długoterminowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ograniczenie spożycia białka • suplementacja arginina (Sreenath Nagamani 2019)
Deficyt arginazy (ARG), inaczej argininemia	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>U osób leczonych od urodzenia, czy to w wyniku badań przesiewowych noworodków, czy u starszych rodzeństwa dotkniętych chorobą, objawy są minimalne (Sun 2020)</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>Niedobór arginazy u nieleczonych osób charakteryzuje się epizodyczną hiperamonemią o różnym stopniu nasilenia, która rzadko jest na tyle ciężka, aby zagrażać życiu lub powodować śmierć. Najczęściej poród i wczesne dzieciństwo są normalne. U nieleczonych osób w wieku od jednego do trzech lat następuje spowolnienie liniowego wzrostu, po którym następuje rozwój spastyczności, plateau rozwoju poznawczego i w konsekwencji utrata kamieni milowych w rozwoju. Nieleczony niedobór arginazy zwykle prowadzi do ciężkiej spastyczności, utraty możliwości poruszania się, całkowitej utraty kontroli nad jelitami i pęcherzem oraz ciężkiej niepełnosprawności intelektualnej. Napady padaczkowe są częste i zwykle można je łatwo opanować (Sun 2020)</p> <p>Leczenie</p> <p>Zapobieganie pierwotnym objawom:</p>

Jednostka chorobowa	Analiza kliniczna
	<ul style="list-style-type: none"> • ograniczenie spożycia białka • suplementacja (m.in. aminokwasy) • przeszczep wątroby (rzadko konieczny) (Sun 2020)
Deficyt syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS)	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>U osób z niedoborem NAGS zastąpienie n-acetyloglutaminianu analogową cząsteczką glutaminianu karbamyłu może znacząco zmniejszyć objawy kliniczne.</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>Poważny niedobór lub całkowity brak aktywności któregośkolwiek z pierwszych czterech enzymów szlaku (CPS1, OTC, ASS1 i ASL) lub producenta kofaktora (NAGS) powoduje akumulację amoniaku i innych metabolitów prekursorowych w ciągu pierwszych kilku dni życia. Ponieważ nie istnieje skuteczny system wtórnego usuwania amoniaku, całkowite zakłócenie tego szlaku powoduje szybką akumulację amoniaku i rozwój powiązanych objawów. (Mew 2017)</p> <p>Leczenie</p> <p>Leczenie ma na celu utrzymanie na fizjologicznym poziomie, stężenia amoniaku w osoczu (dializa w stanach ostrych, farmakoterapia (zwiększająca wydalanie azotu np. fenyloctan sodu, benzoesan sodu, glutaminianem karbamyłu (Carbaglu)). Ponadto celem leczenia stanu katabolicznego stosuje się odpowiednie postępowanie dietetyczne. (Mew 2017)</p>
Deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej 1 (CPS1)	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>U niektórych pacjentów z niedoborem CPS1 zastąpienie n-acetyloglutaminianu analogową cząsteczką glutaminianu karbamyłu może złagodzić objawy kliniczne.</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>Niedobór syntetazy karbamoilofosforanowej I (niedobór CPS1) jest najpoważniejszym zaburzeniem cyklu mocznikowego. U osób z całkowitym niedoborem CPS1 w okresie noworodkowym szybko rozwija się hiperamonemia. Dzieci, które udało się uratować z kryzysu, są chronicznie narażone na powtarzające się napady hiperamonemii. (Mew 2017)</p> <p>Leczenie</p> <p>Leczenie ma na celu utrzymanie na fizjologicznym poziomie, stężenia amoniaku w osoczu (dializa w stanach ostrych, farmakoterapia (zwiększająca wydalanie azotu np. fenyloctan sodu, benzoesan sodu, karbamyloglutaminian). Ponadto celem leczenia stanu katabolicznego stosuje się odpowiednie postępowanie dietetyczne. (Mew 2017)</p>
Cytrulinemia typu II (CIT II)	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>Stosowanie argininy, pirogronianu sodu i oleju MCT może opóźnić konieczność przeszczepienia wątroby.</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>Cytrulinemia typu II (CTLN2) spowodowana jest niedoborem cytryny u dorosłych i objawia się jako nawracająca hiperamonemia z objawami neuropsychiatrycznymi. Często deficyt cytryny charakteryzuje się silną preferencją dla pokarmów bogatych w białko i/lub lipidy oraz niechęcią do pokarmów bogatych w węglowodany. (Saheki 2017)</p> <p>Prezentacja choroby jest nagła i zwykle występuje w wieku od 20 do 50 lat. Objawy obejmują nawracającą hiperamonemia z objawami neuropsychiatrycznymi, w tym nocne delirium, agresję, drażliwość, nadpobudliwość, urojenia, dezorientację, niepokój, senność, utratę pamięci, drżenie trzepotające, drgawki i śpiączkę. Objawy są często wywoływane przez spożycie alkoholu i cukru, przyjmowanie leków i/lub operację. Osoby dotknięte chorobą mogą, ale nie muszą, mieć wcześniejszą historię NICCD (cholestazy wewnątrzwątrobowej noworodków spowodowanej niedoborem cytryny) lub FTDTCD (zaburzeń rozwoju i dyslipidemii spowodowanych niedoborem cytryny). (Saheki 2017)</p> <p>Leczenie</p> <p>Leczenie obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • postępowanie dietetyczne (dieta ubowęglowodanowa, oparta na białkach i tłuszczu), • leczenie farmakologiczne (suplementacja arginina, która ma na celu usprawnienie działania detoksykacyjnego cyklu mocznikowego), • przeszczepienie wątroby (jedyna metoda pozwalająca na wyleczenie; w przypadkach niepoddających się leczeniu zachowawczemu). (Lipiński 2021)
Hiperfenyloalaninemia (HPA)/ fenyloketonuria (PKU)	<p>Indywidualne korzyści z wczesnej interwencji</p> <p>Badania przesiewowe HPA mają na celu wczesne rozpoznanie i zapobieganie niepełnosprawności intelektualnej poprzez postępowanie dietetyczne. W przeciwieństwie do pacjentów, którzy doświadczyli neuropoznawczych konsekwencji późnej diagnozy i leczenia, pacjenci zdiagnozowani i leczeni jako niemowlęta mogą doświadczyć lepszego wzrostu i rozwoju. (Chen 2022)</p> <p>Przebieg choroby</p> <p>Hiperfenyloalanina (HPA) jest stanem chorobowym charakteryzującym się podwyższonym stężeniem fenyloalaniny we krwi. Wysokie stężenia fenyloalaniny i niskie stężenia tyrozyny we krwi powodują fenyloketonurię (PKU), dysfunkcję mózgu, jasną pigmentację i zapach stęchlizny. (Chen 2022)</p> <p>Leczenie</p> <p>Leczenie opiera się przede wszystkim na przestrzeganiu diety z ograniczoną ilością naturalnego białka oraz suplementacji mieszkanką aminokwasów wolnych od fenyloalaniny. Leczenie farmakologiczne obejmuje terapię sapropteryną czy pegylowaną rekombinowaną liazą amoniakalną fenyloalaniny. (Chen 2022)</p>
Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych	Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowym obejmują m.in. MCAD, LCHAD, VLCAD, MADD, CPT1, CPT2, CACT, CTD, CUD, MCD, SCAD. Każde z tych wskazań zostało opisane osobno powyżej w tabeli.

6.5. Aktualny stan realizacji i finansowania badań – leczenie szpitalne

Tabela 18. Wykaz wybranych świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego scharakteryzowanych rozpoznaniem

Świadczenie charakteryzowane rozpoznaniem		Populacje wskazane w zleceniu MZ
Kod ICD-10	Nazwa	
E70.1	Inne hiperfenyloalaninemie	<ul style="list-style-type: none"> • E70.1 Hiperfenyloalaninemia
E70.2	Zaburzenia przemian tyrozyny	<ul style="list-style-type: none"> • E70.2 Tyrozynergemia typu I • E70.2 Tyrozynergemia typu II • E70.2 Tyrozynergemia typu III • E70.2 Alkaptonuria
E71.0	Choroba syropu klonowego	<ul style="list-style-type: none"> • E71.0 Choroba syropu klonowego
E71.1	Inne zaburzenia metabolizmu aminokwasów rozgałęzionych	<ul style="list-style-type: none"> • E71.1 Acyduria propionowa • E71.1 Acyduria izowalerianowa • E71.1 Acyduria metylomalonowa
E71.3	Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych	<ul style="list-style-type: none"> • E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych
E72.2	Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego	<ul style="list-style-type: none"> • E72.2 Deficyt syntetazy argininobursztynianowej • E72.2 Deficyt liazy argininobursztynianowej • E72.2 Deficyt arginazy
E72.3	Zaburzenia metabolizmu lizyny i hydroksylizyny	<ul style="list-style-type: none"> • E72.3 Acyduria glutarowa typu I
E88.8	Inne określone zaburzenia metaboliczne	<ul style="list-style-type: none"> • E88.8 Inne określone wrodzone wady metabolizmu • brak kodu ICD-10 Defekty kobalaminozależne • brak kodu ICD-10 Acyduria glutarowa typu II • brak kodu ICD-10 Defekt transportu karnityny • brak kodu ICD-10 Deficyt CPT1 • brak kodu ICD-10 Deficyt CACT • brak kodu ICD-10 Deficyt CPT2 • brak kodu ICD-10 Deficyt VLCAD • brak kodu ICD-10 Deficyt LCHAD • brak kodu ICD-10 Deficyt MCAD • brak kodu ICD-10 Deficyt SCAD • brak kodu ICD-10 Deficyt MADD • brak kodu ICD-10 3-metylokrotonyloglicynuria • brak kodu ICD-10 Deficyt OTC • brak kodu ICD-10 Deficyt NAGS • brak kodu ICD-10 Deficyt CPS1 • brak kodu ICD-10 Cytrulinemia typu II
E88.9	Zaburzenia metaboliczne, nieokreślone	<ul style="list-style-type: none"> • E88.9 Inne nieokreślone wrodzone wady metabolizmu • brak kodu ICD-10 Defekty kobalaminozależne • brak kodu ICD-10 Acyduria glutarowa typu II • brak kodu ICD-10 Defekt transportu karnityny • brak kodu ICD-10 Deficyt CPT1 • brak kodu ICD-10 Deficyt CACT • brak kodu ICD-10 Deficyt CPT2 • brak kodu ICD-10 Deficyt VLCAD • brak kodu ICD-10 Deficyt LCHAD • brak kodu ICD-10 Deficyt MCAD • brak kodu ICD-10 Deficyt SCAD • brak kodu ICD-10 Deficyt MADD • brak kodu ICD-10 3-metylokrotonyloglicynuria • brak kodu ICD-10 Deficyt OTC • brak kodu ICD-10 Deficyt NAGS • brak kodu ICD-10 Deficyt CPS1 • brak kodu ICD-10 Cytrulinemia typu II

Uwagi: opracowanie własne AOTMiT na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. (z późn. zm.) w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.