



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Arginine 2000 AA Supplement
we wskazaniach:
deficyt transkarbamyazy ornitynowej (deficyt OTC)
lizynuryczna nietolerancja białka
zespół niedoboru kreatyny
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.9.2025
(Aneks do opracowania nr: OT.4211.41.2021
oraz OT.4311.20.2018)

Data ukończenia: 03.06.2025

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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: (nie dotyczy).

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
2.1. Korespondencja w sprawie	5
2.2. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	5
3. Problem zdrowotny	6
4. Rekomendacje kliniczne	8
5. Wskazanie dowodów naukowych	11
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	11
5.2. Opis badań włączonych do analizy	12
5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	12
6. Opinie ekspertów klinicznych	18
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	19
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	19
7.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	19
8. Podsumowanie	20
9. Źródła	24
10. Załączniki	25
10.1. Strategia wyszukiwania publikacji	25

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	04.04.2025
i znak pisma zlecającego	PLD.45341.201.2025.2.KSz

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):
Produkt: Arginine 2000AA Supplement, proszek, saszetki 4 g, we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej (deficyt OTC), lizynuryczna nietolerancja białka, zespół niedoboru kreatyny; prowadzane z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)

- ☒ zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Arginine 2000AA Supplement, proszek, saszetki 4 g

Do finansowania we wskazaniach:

- deficyt transkarbamyazy ornitynowej (deficyt OTC)
- lizynuryczna nietolerancja białka
- zespół niedoboru kreatyny

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.04.2025 r., znak PLD.45341.201.2025.2.KSz (data wpływu do AOTMiT: 04.04.2025 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu:

- Arginine 2000AA Supplement, proszek, saszetki 4 g;

we wskazaniach:

- deficyt transkarbamyazy ornitynowej (deficyt OTC);
- lizynuryczna nietolerancja białka;
- zespół niedoboru kreatyny;

sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu (nr: OT.4211.41.2021) w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Dodatkowo wskazanie „zespół niedoboru kreatyny” nie było oceniane w ramach wcześniejszych raportów Agencji, w związku z czym w niniejszym dokumencie przedstawiono opis tego problemu zdrowotnego, oraz w trakcie prac wystąpiono o opinię ekspertów klinicznych.

2.2. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak pisma: PLD.45341.201.2025.2.KSz dołączono następującą informację: „(...) Minister Zdrowia informuje, że w 2024 r. pozytywnie rozpatrzył:

- we wskazaniu deficyt OTC – 9 wniosków dla 6 pacjentów, sprowadzono 180 opakowań za kwotę 174 924 PLN;
- we wskazaniu lizynuryczna nietolerancja białka – 1 wniosek dla 1 pacjenta, sprowadzono 15 opakowań za kwotę 14 577 PLN;
- brak wniosków w wskazaniu: zespół niedoboru kreatyny.

Cena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Arginine 2000 AA Supplement wynosi 971,80 zł za 1 opakowanie zbiorcze 30 saszetek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny śspz pochodzi z hurtowni KOMTUR z dnia 3 kwietnia 2025 r.).

3. Problem zdrowotny

Zespół niedoboru kreatyny

Definicja i etiopatogeneza

Do grupy schorzeń wynikających z zaburzeń biosyntezy i transportu kreatyny zaliczane są 3 jednostki chorobowe: deficyt metylotransferazy guanidynooctanu (GAMT), deficyt amidnotransferazy arginina – glicyna (AGAT) oraz deficyt transportera kreatyny (CRTR). Wymienione zaburzenia metaboliczne prowadzą do niedoboru kreatyny w mózgu.

[źródło: Lemska 2018]

Rozpoznanie

Złotym standardem rozpoznania powyższych chorób jest wykazanie obniżonego a w niektórych przypadkach nawet braku piku kreatyny w badaniu spektroskopii MR mózgowia. Brak lub znaczne obniżenie poziomu kreatyny w badaniu MR jest cechą charakterystyczną dla wszystkich trzech typów niedoboru kreatyny i występuje wyłącznie w tej jednostce chorobowej. Stosuje się również badania genetyczne.

Ilość wydalanej z moczem kreatyny w przypadku defektu syntezy (GAMT, AGAT) zwykle jest niska. W przypadku CRTR współczynnik wydalania kreatyny do kreatyniny jest wysoki.

Prawidłowy poziom kreatyny w surowicy nie wyklucza rozpoznania. Jako marker choroby powinien być stosowany tylko w odniesieniu do homozygot. W przypadku heterozygot współczynnik wydalania kreatyny do kreatyniny pozostaje w normie nawet u pacjentów z symptomami choroby. Pomimo ważnej roli jaką odgrywa kreatyna w metabolizmie tkanki mięśniowej, w przypadku chorób z kręgu zaburzeń biosyntezy i transportu kreatyny, jej poziom w mięśniach szkieletowych zwykle jest prawidłowy, lub nieznacznie obniżony.

[źródło: Lemska 2018]

Obraz kliniczny

Do objawów zaburzeń syntezy kreatyniny należą: niepełnosprawność intelektualna w stopniu umiarkowanym lub znacznym, opóźnienie rozwoju mowy, zaburzenia ze spektrum autyzmu oraz padaczka. Najczęściej występującymi napadami padaczkowymi są napady toniczno-kloniczne. Rzadko występują napady miokloniczne i napady nieświadomości. Innym częstym objawem są zaburzenia zachowania, najczęściej pod postacią trudności w skupieniu uwagi, hiperaktywności i cech autystycznych. Opóźnienie rozwoju jest często obserwowane już przed osiągnięciem 1 r.ż.

Umiejętności językowe pacjentów są bardzo ograniczone. W badaniu van de Kampa wśród chłopców z CRTR w wieku od 0 do 4 lat tylko 11% mówiło zdaniami, 47% wypowiadało pojedyncze słowa i aż 42% nie rozwinęło mowy. W grupie badanych w wieku 10 lat i powyżej: 31% mówiło zdaniami, 55% wymawiało tylko pojedyncze słowa zaś 14% nie posługiwało się mową.

U około 1/3 pacjentów stwierdza się zaburzenia ruchowe pod postacią dystonii i ataksji. Objawom nierzadko towarzyszy hipotonia, zdecydowanie rzadziej spastyczność. U 45% chorych z deficytem transportera kreatyny stwierdza się cechy dysmorficzne w postaci mikrocefalii, szerokiego czoła, wysoko sklepionego podniebienia, krótkiego nosa, głęboko osadzonych gałek ocznych, smukłej budowa ciała. Obserwowano również objawy ze strony innych narządów m.in.: układu pokarmowego (wymioty, zaparcia), zapalenia wątroby, układu sercowo-naczyniowego (kardiomiopatię).

GAMT - najczęściej występującym objawem, dotyczącym około 60% pacjentów, jest opóźnienie rozwoju psychicznego z opóźnieniem rozwoju mowy oraz padaczka. Objawy pojawiają się zwykle w niemowlęctwie (3–6 m.ż.) do 3 roku życia. Typ występujących napadów padaczkowych nie jest jednorodny, obserwowano napady toniczno-kloniczne miokloniczne, atoniczne oraz ogniskowe. U pacjentów występują także zaburzenia zachowania, najczęściej hiperaktywność i autyzm. U około 30 % chorych występują zaburzenia ruchowe pod postacią pływawicy, dystonii i ataksji. Zaburzenia ruchowe pojawiają się zwykle u pacjentów później, około 12 roku życia.

AGAT - do objawów należą przede wszystkim opóźnienie rozwoju umysłowego, osłabienie siły mięśniowej, hipotonia oraz zaburzenia zachowania. Padaczka występuje jedynie u 9 % chorych, u opisanych pacjentów nie obserwowano zaburzeń ruchowych.

CRTR - fenotyp pacjentów jest różnorodny od niepełnosprawności intelektualnej w stopniu lekkim z dominującym opóźnieniem rozwoju mowy do niepełnosprawności intelektualnej w stopniu znacznym z lekooporną padaczką i zaburzeniami zachowania.

[źródło: Lemska 2018]

Epidemiologia

Częstość występowania zaburzeń syntezy kreatyny nie jest znana. Rozpowszechnienie niepełnosprawności intelektualnej w populacji ogólnej szacuje się na około 1%. CRTR może być drugą najczęstszą przyczyną niepełnosprawności intelektualnej związanej z chromosomem X. Rozpowszechnienie CRTR ocenia się na 0,4–1,4% wśród mężczyzn z niepełnosprawnością intelektualną oraz na około 2,1% wśród mężczyzn z niepełnosprawnością intelektualną sprzężoną z chromosomem X.

GAMT – deficyt metylotransferazy guanidynooctanu to choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Do tej pory opisano na świecie 110 pacjentów z niedoborem GAMT.

AGAT – deficyt amidynotransferazy arginina – glicyna jest dziedziczony w sposób autosomalnie recesywny. Jest to najrzadziej występująca choroba z kręgu zaburzeń syntezy i transportu kreatyny. Do tej pory opisano na świecie 14 przypadków.

CRTR - deficyt transportera kreatyny jest chorobą recesywną, dziedziczną z chromosomem X. W około 30% przypadków jest to mutacja de novo. Do tej pory na świecie opisano 150 przypadków - jest to najczęściej występująca choroba wynikająca z zaburzeń biosyntezy i transportu kreatyny.

[źródło: Lemska 2018]

Leczenie

W przypadku chorób GAMT i AGAT stosuje się suplementację kreatyny która przynosi zwykle zadowalające efekty. Według piśmiennictwa u pacjentów z CRTR również proponuje się suplementację kreatyną oraz aminokwasami: glicyną i arginina, stanowiącymi substrat do produkcji kreatyny, efekty leczenia jednak nie są satysfakcjonujące. W chwili obecnej leczenie pacjentów z CRTR jest ograniczone do leczenia objawowego.

[źródło: Lemska 2018]

4. Rekomendacje kliniczne

W dniu 23.06.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku dla wskazań: deficyt OTC i lizynuryczna nietolerancja białka. Dla wskazania zespół niedoboru kreatyny przeprowadzono wyszukiwanie bez ograniczenia czasowego.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);

Strony internetowe stowarzyszeń naukowych i pacjenckich:

- Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu,
- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism,
- European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Disease.

Do wyszukiwania wykorzystano również wyszukiwarkę google.com.

W ramach wyszukiwania poszukiwano słów kluczowych: *ornithine transcarbamylase deficiency, lysinuric protein intolerance, creatine deficiency syndrome/ disorder*.

W ramach wyszukiwania aktualizacyjnego obejmującego okres od 11.01.2022 r. do 23.06.2025 r., nie odnaleziono rekomendacji dla wskazań: deficyt OTC oraz lizynuryczna nietolerancja białka. W związku z powyższym poniżej przedstawiono opis dokumentów uwzględnionych we uprzednich raportach Agencji [nr: OT.4211.41.2021 i OT.4211.15.2024]

Nie odnaleziono żadnych wytycznych dotyczących rekomendowanych sposobów leczenia pacjentów z zespołem niedoboru kreatyny. W związku z powyższym poniżej przedstawiono informacje dotyczące terapii tej jednostki chorobowej ze strony „rare diseases.org”, których nie można jednak uznać za wytyczne kliniczne.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Zespół niedoboru kreatyny	
Serwis: „rare diseases.org” Źródło finansowania: brak informacji Konflikt interesów: brak informacji	Leczenie Osoby, u których zdiagnozowano zespół niedoboru kreatyny wymagają skoordynowanych wysiłków zespołu specjalistów. Pediatria lub lekarz podstawowej opieki zdrowotnej dla dorosłych, neurolog, genetyk, dietetyk i lekarz zaznajomiony z zaburzeniami metabolicznymi, mogą wymagać współpracy w celu zapewnienia kompleksowego podejścia do leczenia. Terapeuci zajęciowi, logopedzi i fizyoterapeuci mogą być niezbędni do leczenia zaburzeń rozwojowych i terapii behawioralnej w celu rozwiązania problemów z zachowaniem. Leczenie różni się w zależności od typu zaburzenia. W przypadku GAMT i AGAT, suplementacja doustna jest dostępna i skuteczna, jeśli zostanie wcześniej rozpoczęta. Do tej pory nie wykazano, aby ten rodzaj terapii poprawiał wyniki u osób z CRTR. Trwają badania nad dodatkowymi metodami leczenia CRTR. U osób z GAMT i AGAT podawany jest doustny monohydrat kreatyny, w celu uzupełnienia jej poziomu w mózgu i innych tkankach. Dieta o niskiej zawartości argininy/białka, suplementacja L-ornityną i benzoosan sodu są stosowane w celu zmniejszenia toksycznego poziomu guanidynooctanu u osób z GAMT. U podgrupy osób z CRTR leczenie monohydratem kreatyny, L-argininą, glicyną i betainą może przynieść pewne korzyści kliniczne. W przypadku pacjentów z zespołem niedoboru kreatyny, leczonych monohydratem kreatyny, należy rozważyć rutynowy pomiar czynności nerek w celu wykrycia możliwej choroby nerek związanej z kreatyną (nefropatii). Zapobieganie pierwotnym objawom Wczesne leczenie przy pierwszych oznakach objawów u pacjentów z GAMT i AGAT skutecznie poprawia jakość życia pacjentów. Wykazano, że leczenie nowonarodzonych osób z GAMT lub AGAT, zapobiega wystąpieniu objawów choroby.
Lizynuryczna nietolerancja białka	
BIMDG 2017B (brytyjskie) Źródło finansowania: brak informacji	Rekomendacje dotyczą postępowania w przypadku hiperamonemii z powodu wad transportu: lizynurycznej nietolerancji białka lub zespołu HHH (hiperornitynemii-hiperamonemii-homocytrullinurii) Leczenie doustne: Jeśli dziecko jest we względnie dobrej kondycji i nie wymiotuje, leczenie obejmuje podawanie glukozy doustnie i elektrolitów, jeśli istnieje taka potrzeba (potas, sód) oraz leków: benzoosan sodu (250 mg/kg/dzień) i cytrulina.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych							
Konflikt interesów: brak informacji	Należy leczyć wszelkie infekcje i zaparcia (które zwiększają wchłanianie amoniaku z jelit). Zalecana jest również laktuloza, aczkolwiek jak dotąd w badaniach nie została udowodniona jej kliniczna skuteczność. Leczenie dożylnie: Jeśli dziecko jest w złym stanie (lub są jakiejkolwiek wątpliwości co do jego stanu) należy rozpocząć leczenie dożylnie. Obejmuje ono podawanie roztworów soli fizjologicznej i glukozy dożylnie (200 mg/kg), przy czym należy kontrolować poziom glukozy we krwi i w razie hiperglikemii podać insulinę. Benzoesan sodu i fenylomaślan sodu należy podawać w ciągłych wlewach dożylnych. Dożylny preparat cytruliny na ogół nie jest dostępny. W razie potrzeby można podać potas, gdy wydalanie moczu jest prawidłowe i znane jest stężenie potasu w osoczu. Zalecana jest również laktuloza, aczkolwiek jak dotąd w badaniach nie została udowodniona jej kliniczna skuteczność. Sila rekomendacji: brak informacji.							
Deficyt OTC								
Haberle 2012/2019 (europejskie) Źródło finansowania: m.in. German Metabolic Society, Nutricia Italia, Orphan Europe, Swedish Orphan International, CIBERER. Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów	Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Wytyczne zalecają taki sam schemat leczenia zarówno w cytrulinemii typu I (ASSD), deficycie OTC, jak i deficycie CPS1: - Niedobory energii i / lub niezbędnych aminokwasów i innych składników odżywczych mogą powodować niestabilność metaboliczną i być przyczyną zaburzeń. Zalecane jest zaangażowanie specjalisty dietytyka metabolicznego w celu zrównoważenia wymagań żywieniowych zgodnie - z wytycznymi FAO / WHO / UNU z 2007 r. dotyczącymi zapotrzebowania na białko i energię. (Jakość dowodów umiarkowana [7 z 12 ekspertów uznało za umiarkowaną, 4 z 12 za wysoką, a jeden za niską]). - Zalecane jest rozważenie suplementacji aminokwasami egzogennymi, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi, jeśli tolerancja na naturalne białka jest bardzo niska i/lub pacjent otrzymuje fenylomaślan sodu. (Jakość dowodów umiarkowana [7 z 12 ekspertów uznało za umiarkowaną, 4 z 12 za niską, a jeden za wysoką]). W wytycznych wskazano, że suplementacja egzogennych aminokwasów jest kluczowa gdy tolerancja białka jest zbyt niska, aby zapewnić adekwatne spożycie egzogennych aminokwasów z naturalnej żywności i suplementów. Jeśli egzogenne aminokwasy są konieczne, rozsądnym podejściem jest przyjęcie, iż powinny one zapewniać od 20% do 30% całkowitego zapotrzebowania na białko. Suplementy egzogennych aminokwasów powinny być bogate w aminokwasy rozgałęzione, ale nie w tryptofan, fenyloalaninę i tyrozynę, które są prekursorami neuroprzekazników serotoniny i dopaminy, których poziom może być wysoki w hiperamonemii. Egzogenne aminokwasy podaje się z posiłkami, w celu maksymalnego wykorzystania. Suplementy rozgałęzionych aminokwasów mogą być podawane jako pojedyncze aminokwasy lub jako kompletna mieszanka. - Wymiatacze azotu są podstawą terapii pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD). Zalecane jest indywidualne dawkowanie leków. Należy wziąć pod uwagę potencjalną cytotoksyczność powtarzanych, wysokich dawek benzoesanu sodu i fenylomaślanu sodu. (Jakość dowodów umiarkowana [6 z 11 ekspertów uznało za umiarkowaną, 4 z 11 za wysoką, a jeden za niską]). - Suplementacja L-argininą i/lub L-cytruliną jest silnie zalecana u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (może nie być wymagana w łagodnych fenotypach). Wszyscy pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego powinni być monitorowani pod kątem poziomu argininy w osoczu. (Jakość dowodów umiarkowana [6 z 12 ekspertów uznało za umiarkowaną, 5 z 12 za wysoką, a jeden za niską]). - Zalecane jest rozważenie transplantacji wątroby u pacjentów z ciężkim przebiegiem zaburzeń cyklu mocznikowego bez wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie i ze złą jakością życia, bez poważnych uszkodzeń neurologicznych i najlepiej w stabilnym stanie metabolicznym. (Jakość dowodów umiarkowana [8 z 12 ekspertów uznało za umiarkowaną, 4 z 12 za wysoką]). W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie poszczególnych substancji w ramach leczenia ostrych hiperamonemii oraz ostrych dekomensacji w przebiegu deficytu transkarbamylazy ornitynowej, cytrulinemii typu I oraz deficytu syntazy karbamylfosforanu 1. Podawanie argininy i/lub cytruliny ma na celu maksymalizację wydalania amoniaku w cyklu mocznikowym.							
	<table><tr><th>Benzoesan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)</th><th>Fenylomaślan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)</th><th>L-arginina (do podania dożylnego w glukozie 10%)</th></tr><tr><td>250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymując 250 – 500 mg/kg/dzień; powyżej 20 kg masy ciała: 5,5 g/m²/dzień</td><td>250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymując 250 – 500 mg/kg/dzień;</td><td>250 mg/kg (1,2 mmol/kg) jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymując 250 mg/kg/dzień (1,2 mmol/kg/dzień)</td></tr></table>	Benzoesan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	Fenylomaślan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	L-arginina (do podania dożylnego w glukozie 10%)	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymując 250 – 500 mg/kg/dzień; powyżej 20 kg masy ciała: 5,5 g/m ² /dzień	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymując 250 – 500 mg/kg/dzień;	250 mg/kg (1,2 mmol/kg) jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymując 250 mg/kg/dzień (1,2 mmol/kg/dzień)	
	Benzoesan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	Fenylomaślan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	L-arginina (do podania dożylnego w glukozie 10%)					
	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymując 250 – 500 mg/kg/dzień; powyżej 20 kg masy ciała: 5,5 g/m ² /dzień	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymując 250 – 500 mg/kg/dzień;	250 mg/kg (1,2 mmol/kg) jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymując 250 mg/kg/dzień (1,2 mmol/kg/dzień)					
Poniżej przedstawiono dawkowanie poszczególnych substancji w ramach długoterminowego leczenia deficytu OTC oraz deficytu CPS 1. Wszystkie leki należy podzielić na trzy do czterech dawek dziennie, przyjmowanych podczas posiłków, a przyjmowanie leków należy rozciągnąć najszerzej jak to możliwe w ciągu dnia								
<table><tr><th>Benzoesan sodu*</th><th>Fenylomaślan sodu*</th><th>L-arginina*</th><th>L-cytrulina*</th></tr><tr><td>do 250 mg/kg/dzień max.: 12 g/dzień</td><td><20 kg: do 250 mg /kg/dzień >20 kg: 5 g/m²/dzień max.: 12 g/dzień</td><td><20 kg: 100-200 mg/kg/dzień (0.5-1 mmol/kg/d) >20 kg: 2.5-6 g/m²/d max.: 6 g/d</td><td>100-200 mg/kg/dzień max.: 6 g/dzień**</td></tr></table>	Benzoesan sodu*	Fenylomaślan sodu*	L-arginina*	L-cytrulina*	do 250 mg/kg/dzień max.: 12 g/dzień	<20 kg: do 250 mg /kg/dzień >20 kg: 5 g/m ² /dzień max.: 12 g/dzień	<20 kg: 100-200 mg/kg/dzień (0.5-1 mmol/kg/d) >20 kg: 2.5-6 g/m ² /d max.: 6 g/d	100-200 mg/kg/dzień max.: 6 g/dzień**
Benzoesan sodu*	Fenylomaślan sodu*	L-arginina*	L-cytrulina*					
do 250 mg/kg/dzień max.: 12 g/dzień	<20 kg: do 250 mg /kg/dzień >20 kg: 5 g/m ² /dzień max.: 12 g/dzień	<20 kg: 100-200 mg/kg/dzień (0.5-1 mmol/kg/d) >20 kg: 2.5-6 g/m ² /d max.: 6 g/d	100-200 mg/kg/dzień max.: 6 g/dzień**					

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	* 100 mg jest równe, odpowiednio, 0,694 mmol benzoesu sodu, 0,537 mmol sodu PBA, 0,566 mmol zestryfikowanego fenylomaślanu w GPB, 0,475 mmol chlorowodoru argininy, 0,574 mmol zasady argininy, 0,571 mmol cytruliny, 0,532 mmol karbamylglutaminianu ** Jeśli podaje się cytrulinę, zwykle nie ma potrzeby jednoczesnego stosowania L-argininy

Podsumowanie

Zgodnie z rekomendacjami Haberle 2012/2019 postępowanie terapeutyczne w poszczególnych zaburzeniach cyklu mocznikowego (m.in. deficycie OTC) i powodowanej przez nie hiperamonemii jest podobne. Stosuje się wymiatacze amoniaku czyli np.: benzoesan sodu i fenylomaślan sodu oraz półprodukty cyklu mocznikowego (L- argininę lub L-cytrulinę). Podawanie argininy i/lub cytruliny ma na celu maksymalizację wydalania amoniaku w cyklu mocznikowym.

W przypadku wytycznych odnoszących się jedynie do lizynurycznej nietolerancji białka – BIMDG 2017B wskazano na zastosowanie cytruliny. Należy jednak zauważyć, iż cytrulina jest prekursorem argininy i jest przekształcana w argininę z wykorzystaniem jednej cząsteczki azotu.

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dla zespołu niedoboru kreatyny, natomiast w serwisie „rarediseases.org” wskazano, iż arginina jest stosowana w terapii pacjentów z odmianą choroby CRTR. Natomiast w dwóch pozostałych typach (GAMT i AGAT) stosuje się jedynie suplementację karnityną.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających argininę w leczeniu: deficytu OTC i lizynurycznej nietolerancji białka. Dla zespołu niedoboru kreatyny, wyszukiwanie nie było ograniczone czasowo. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.06.2025 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 11.01.2022 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4211.41.2021 r. Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1. do niniejszego opracowania.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu Agencji

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P)	Pacjenci z: - deficyt transkarbamylazy ornitynowej (deficyt OTC); - lizynuryczna nietolerancja białka; - zespół niedoboru kreatyny;	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	Arginina	
Komparator (C)	Nie ograniczono	
Punkty końcowe (O)	Dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów.	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, m.in. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Typ badań (S)	Do niniejszego opracowania włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności #: - opracowania wtórne: przeglądy systematyczne badań randomizowanych bez/z metaanalizą, - eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, - eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, - prospektywne badania obserwacyjne, - badania retrospektywne, - serie i opisy przypadków. Ponadto, w ramach niniejszego przeglądu włączano również wytyczne kliniczne.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: - prace pogładowe, - przeglądy niesystematyczne.
Inne	- Publikacje dostępne w pełnym tekście; - Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: - publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych, - badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania), - publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.

5.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono:

- deficyt transkarbamylazy ornitynowej (deficyt OTC) – retrospektywne badanie kohortowe: *Imbard 2023*;
- zespół niedoboru kreatyny – przegląd systematyczny z opisem serii przypadków *Dunbar 2014*.

Nie odnaleziono żadnych dowodów dla wskazania lizynuryczna nietolerancja białka, w związku z tym poniżej przedstawiono dowody z starszego raportu: badanie retrospektywne *Simell 1975*.

5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki opracowań wtórnych oraz wyniki badań pierwotnych.

Deficyt OTC

Imbard 2023

Cel:

Celem badania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz zużycia: argininy i cytruliny, stosowanych w trakcie terapii pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (w tym deficytu OTC).

Metodyka:

W badaniu retrospektywnie przeanalizowano dane kliniczne i biologiczne pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD) leczonych cytruliną i/lub arginina od 1990 roku w Centrum Referencyjnym Wrodzonych Zaburzeń Metabolicznych, Szpital Uniwersytecki Necker - Enfants Malades, w Paryżu, Francja. Aminokwasy (cytrulina i arginina) i pochłaniacze amonu były powszechnie stosowane, w dawkach dostosowanych od ciężkości choroby, wraz z dietą ograniczającą białko. Dane pochodzące od noworodków (do 1 miesiąca życia), które nie przeżyły początkowego epizodu hiperamonemii, zostały wykluczone.

Kryteria oceny obejmowały: leczenie cytruliną i/lub arginina oraz inne metody leczenia zalecane w przypadku UCD; wszelkie zmiany parametrów biochemicznych (stężenie amoniaku w osoczu oraz stężenie cytruliny, argininy i glutaminy na czczo); charakterystykę demograficzną i kliniczną populacji, w tym wzrost i masę ciała oraz rozwój psychiczny, behawioralny i społeczny pacjentów w momencie diagnozy i w trakcie leczenia; liczbę dekompensacji po rozpoczęciu leczenia (nie wliczając epizodu w trakcie diagnozy) oraz przyczyny dekompensacji; tolerancję cytruliny i argininy.

Okres leczenia zdefiniowano jako przedział czasu, w którym pacjent otrzymywał monoterapię cytruliną, monoterapię arginina lub arginina + cytrulinę, bez zmiany schematu leczenia (tj. zaprzestania lub (ponownego) wprowadzenia cytruliny lub argininy).

Działania niepożądane zdefiniowano jako występujące lub nasilające się po rozpoczęciu leczenia i do 30 dni po jego przerwaniu.

Wyniki:

Łącznie 86 pacjentów miało UCD związane z niedoborami transkarbamylaza ornityny (OTC), syntetazy fosforanu karbamoilu 1 (CPS1), syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS) lub translokazy ornityny (ORNT1) i było obserwowanych przez ośrodek referencyjny między 1 stycznia 1990 r. a 14 stycznia 2020 r. Spośród nich 6 (4 kobiety i 2 mężczyzn) zostało wykluczonych, ponieważ nie otrzymywali argininy lub cytruliny, a 1 został wykluczony, ponieważ nie można było się z nim skontaktować i poinformować o gromadzeniu jego danych.

Do badania ostatecznie włączono dane 79 pacjentów (91,9%). Czas trwania obserwacji w tej populacji wynosił od 0,2 do 36,4 roku (mediana 9,5 roku; średnia $\pm$ SD 11,2 $\pm$ 8,5 roku). Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosiła 0,9 miesiąca (zakres: 0,0 miesięcy - 46,0 lat).

Większość pacjentów miała niedobór OTC: 72,2% [35 kobiet (7 z noworodkowym i 28 z późnym początkiem), 22 mężczyzn (9 z noworodkowym i 13 z późnym początkiem)], niedobór CPS1 miało 19% pacjentów (5 kobiet, 10 mężczyzn), niedobór NAGS miało 5,1% pacjentów (2 kobiety, 2 mężczyzn) i niedobór ORNT1 miało 3,8% pacjentów (2 kobiety, 1 mężczyzna). Pokrewieństwo rodzinne odnotowano ogółem u 11 pacjentów (13,9%), w tym u: 2 pacjentów z niedoborem OTC, 4 pacjentów z niedoborem CPS1, 4 pacjentów

z niedoborem NAGS i 1 pacjenta z niedoborem ORNT1. Postać neonatalna choroby występowała u 31 pacjentów (39,2%) w tym u 16 z OTC, natomiast późna postać choroby została zdiagnozowana u 48 pacjentów (60,8%), w tym u 41 z OTC.

Mediana stężenia glutaminy w osoczu na początku badania u pacjentów z OTC (n=38) wynosiła 873,8 $\mu\text{mol/l}$ (zakres 458,0-3941,5). Szczegółową charakterystykę pacjentów z OTC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Charakterystyka początkowa pacjentów z OTC

Parametr	Wartość
Kobiety, n (%)	35 (61,4)
Mężczyźni, n (%)	22 (38,6)
Wiek, median (zakres)	1,2 (0,0–46,0)
Postać wrodzona (diagnoza w ciągu 0–30 dni od urodzenia), n (%)	16 (28,1)
Późna postać choroby (diagnoza po 1 miesiącu od narodzin), n (%)	41 (71,9)
Diagnoza po wystąpieniu epizodu dekompensacji, n (%)	36 (63,2)
Diagnoza na podstawie analizy ryzyka rodzinnego	9 (15,8%)
Diagnoza na podstawie charakterystycznych objawów (bez dekompensacji)	12 (21%)
Historia rodzinna UCD, n (%)	22 (38,6)
Pokrewieństwo rodzinne, n (%)	2 (3,5)
Parametry biochemiczne – stężenie w osoczu	
Amoniak, $\mu\text{mol/L}$	95,5 (28,5–1180,0), [n = 40]
cytrulina, $\mu\text{mol/L}$	13,0 (2,0–147,0), [n = 34]
Arginina, $\mu\text{mol/L}$	33,0 (5,0–166,0), [n = 35]
Glutamina, $\mu\text{mol/L}$	873,8 (458,0–3941,5), [n = 38]
Vanilina, $\mu\text{mol/L}$	120,0 (53,0–236,0), [n = 30]
Izoleucyna, $\mu\text{mol/L}$	36,0 (9,0–61,0), [n = 31]
Kwas orotowy w moczu, mmol/mol/creatinine	8,4 (1,9–1381,0), [n = 18]

W pierwszym okresie po diagnozie najczęstszym leczeniem początkowym w analizowanej populacji była doustna monoterapia arginina (58,2% pacjentów; 54,8% w okresie noworodkowym w porównaniu z 60,4% w późnym okresie), a następnie doustna arginina + cytrulina (24,1% pacjentów; 25,8% w okresie noworodkowym i 22,9% w późnym okresie) i doustna monoterapia cytruliną (17,7% pacjentów; 19,4% w okresie noworodkowym i 16,7% w późnym okresie). Powyższe leczenie zastąpiło początkową dożylną arginina, która była podawana u większości pacjentów przed diagnozą, gdy podejrzewano UCD.

Analizowana terapia, w zależności od ciężkości UCD, była stosowana w połączeniu z innymi formami leczenia, w tym doraźnym leczeniem wysokokaloryczną glukozą i lipidami, zmniejszonym spożyciem białka i zmiataczami amonu.

Średni czas między diagnozą a rozpoczęciem leczenia był krótszy w przypadku monoterapii arginina (1,5 roku) lub arginina + cytruliną (1,9 roku) niż w przypadku monoterapii cytruliną (2,9 roku). Mediana czasu trwania leczenia za pomocą argininy + cytruliny lub monoterapii cytruliną jako pierwsze leczenie, była dłuższa niż w przypadku monoterapii arginina.

W całym okresie badania 68 pacjentów (86,1%) otrzymywało argininę i 68 (86,1%) otrzymywało cytrulinę co najmniej raz (w monoterapii lub w skojarzeniu). Większość pacjentów z UCD ($n = 54$; 68,4%) również otrzymywała argininę + cytrulinę co najmniej raz podczas obserwacji, przy czym najwyższe wykorzystanie tej kombinacji było u pacjentów z niedoborem OTC (38/57; 66,7%) lub niedoborem CPS1 (13/15; 86,7%). Monoterapię argininą otrzymało przynajmniej raz w trakcie badania 49 pacjentów (62,0%), a monoterapię cytruliną 30 pacjentów (38,0%).

Mediana całkowitego czasu trwania leczenia argininą i/lub cytruliną wynosiła 7,3 roku (zakres: 0,2-35,2) i stanowiła 99,8% czasu trwania obserwacji pacjentów. Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie podczas obserwacji była najdłuższa dla argininy + cytruliny (5,9 lat; 4,0 lata w postaci noworodkowej i 7,0 lat w postaci o późnym początku), następnie monoterapii cytruliną (3,1 lat; 2,1 lat w postaci noworodkowej i 4,3 lat w postaci o późnym początku), a najkrótsza dla monoterapii argininą (0,6 lat, 0,1 lat w postaci noworodkowej i 0,9 lat w postaci o późnym początku).

U 79 pacjentów raportowano w czasie obserwacji łącznie 147 okresów leczenia: 60 z podawaniem argininy + cytruliny, 55 z monoterapią argininą i 32 z monoterapią cytruliną. Mediana czasu trwania okresów leczenia była najdłuższa w przypadku argininy + cytruliny (5,1 roku), następnie monoterapii cytruliną (3,1 roku), a następnie monoterapii argininą (0,4 roku).

Tam, gdzie dane były dostępne, mediana dawek na początku okresu leczenia argininą i cytruliną (w monoterapii lub jako część terapii skojarzonej) wynosiła odpowiednio 200,0 mg/kg/dzień i 143,2 mg/kg/dzień. Dzienna dawka wynosiła około 200 mg/kg/dzień dla argininy (maksymalna dawka 300 mg/kg/dzień) i około 150 mg/kg/dzień dla cytruliny (maksymalna dawka 400 mg/kg/dzień).

Wśród 147 okresów leczenia, wystąpiło 75 (51,0%) zmian leczenia. Najczęstszą zmianą była z monoterapii na leczenie skojarzone (41 z 75 zmian, 54,7%). Zmiana leczenia była częstsza po monoterapii argininą (74,5%) niż po monoterapii cytruliną (40,6%) lub leczeniu skojarzonym (35,0%). Po monoterapii argininą w większości przypadków dodawano cytrulinę (87,8%, $n = 36$). Po monoterapii cytruliną, leczenie zmieniono na argininę + cytrulinę w 38,5% ($n = 5$) przypadków i ani na argininę, ani na cytrulinę w 46,2% przypadków ($n = 6$). Nieco ponad połowa z 79 pacjentów otrzymywała leczenie skojarzone (51,9%; 61,3% w okresie noworodkowym w porównaniu do 45,8% w późnym okresie) jako ostatnią podaną suplementację; 30,4% (32,3% w okresie noworodkowym w porównaniu do 29,3% w późnym okresie) otrzymywało monoterapię cytruliną, a 17,7% monoterapię argininą (6,5% w okresie noworodkowym w porównaniu do 25% w późnym okresie). Mediana czasu trwania ekspozycji na końcowe leczenie argininą i/lub cytruliną wynosiła 6,3 roku.

Oprócz suplementacji argininą i/lub cytruliną, najczęściej stosowanym innym lekiem na UCD był benzoesan sodu, podawany w 86,4% ze 147 okresów leczenia. Innymi podawanymi lekami na UCD były fenylomaślan sodu (45,6%), kwas kargluminowy (19,0%) i fenylooctan sodu/benzoetan sodu (4,1%). Podczas wszystkich okresów leczenia pacjentom oprócz leczenia przepisywano dietę niskobiałkową. Mediana dawki naturalnych białek wahała się od 0,0 (podczas dekompensacji) do 2,5 g/kg/dzień.

Dekompensacja metaboliczna

Epizody ostrej dekompensacji metabolicznej analizowano podczas obserwacji tylko w populacji podlegającej ocenie ($n = 66$, ponieważ 13/79 pacjentów zostało wykluczonych z powodu braku informacji dotyczących przyjmowanego leczenia), z których 48 miało niedobór OTC.

Ogółem u 36 (54,5%) pacjentów [10 (35,7%) noworodków i 26 (68,4%) pacjentów z późną postacią] nie wystąpiła dekompensacja po rozpoznaniu UCD; u pozostałych 30 pacjentów (18 noworodków i 12 pacjentów z późną postacią) wystąpiło łącznie 98 epizodów ostrej dekompensacji metabolicznej (z wyłączeniem dekompensacji w momencie rozpoznania). U pacjentów z niedoborem OTC, roczne wskaźniki zachorowalności, podczas trwania terapii wynosiły odpowiednio: 0,18 (arginina + cytrulina); 0,04 (monoterapia argininą) i 0,02 (monoterapia cytruliną).

Mediana stężenia amoniaku w osoczu odnotowana podczas epizodów dekompensacji (z wyłączeniem dekompensacji w momencie diagnozy) wynosiła 153,0 $\mu\text{mol/l}$ u pacjentów otrzymujących monoterapię argininą, 100,5 $\mu\text{mol/l}$ u pacjentów otrzymujących argininę + cytrulinę, 96,5 $\mu\text{mol/l}$ u pacjentów otrzymujących monoterapię cytruliną i 148,8 $\mu\text{mol/l}$ u pacjentów bez żadnej suplementacji. Stężenie amoniaku znacznie spadło między początkiem dekompensacji a następną wizytą we wszystkich grupach leczonych (średnia [SD] zmiana - 67,5 [139,9] $\mu\text{mol/l}$).

Ogólna mediana czasu trwania epizodu dekompensacji wynosiła 5 dni (zakres 1-82 dni). Czas trwania epizodów dekompensacji u pacjentów otrzymujących argininę, połączoną suplementację lub nieotrzymujących leczenia nie różnił się statystycznie od czasu trwania u osób otrzymujących cytrulinę. Mediana dawek argininy i cytruliny pozostawała zasadniczo stabilna przed i podczas dekompensacji UCD. Wszyscy pacjenci otrzymujący cytrulinę i/lub argininę na początku epizodu otrzymywali również co najmniej jeden dodatkowy środek wychwytyjący amoniak podczas epizodu dekompensacji.

Parametry biochemiczne podczas leczenia

Podstawowe stężenia amoniaku w osoczu, tj. nie podczas epizodów dekompensacji, zmniejszyły się podczas wszystkich okresów leczenia analizowanej populacji. Średnia (SD) mediana stężeń amoniaku w okresach leczenia wynosiła 35,9 (13,4) $\mu\text{mol/l}$ podczas monoterapii cytruliną, 49,8 (22,0) $\mu\text{mol/l}$ podczas monoterapii argininą i 53,0 (33,5) $\mu\text{mol/l}$ podczas monoterapii argininą + cytruliną.

Średnie stężenie argininy w osoczu wzrosło IS od początku do końca okresu leczenia cytruliną (z 67,6 $\mu\text{mol/l}$ do 84,9 $\mu\text{mol/l}$, $P = 0,05$), podczas gdy wzrosty nie były IS w przypadku argininy ($P = 0,76$) lub argininy + cytruliny ($P = 0,60$). Średnie stężenia cytruliny w osoczu pozostawały niskie we wszystkich okresach leczenia. Średnie (SD) stężenia wynosiły 23,2 (12,3) $\mu\text{mol/l}$ w okresach leczenia argininą, 22,3 (17,0) $\mu\text{mol/l}$ w okresach leczenia argininą + cytruliną i 16,5 (8,1) $\mu\text{mol/l}$ w okresach leczenia cytruliną.

Stwierdzono zmniejszenie stężenia glutaminy w osoczu podczas okresów leczenia monoterapią argininą (zmniejszyło się ze średniej [SD] 1053,7 [690,0] do 700,5 [126,3] $\mu\text{mol} / \text{L}$) i monoterapią cytruliną (średnia [SD] 870,2 [273,4] do 719,2 [213,8] $\mu\text{mol} / \text{L}$). Nie zaobserwowano znaczącej zmiany u pacjentów leczonych argininą + cytruliną (ze średniej [SD] 870,2 [435,5] do 917,0 [299,1] $\mu\text{mol/l}$).

Zmiany w charakterystyce, rozwoju i życiu społecznym pacjenta

U pacjentów w wieku poniżej 18 lat, masa ciała, wzrost i obwód głowy mieściły się w normalnych zakresach przy urodzeniu i podczas pierwszych wizyt referencyjnych, ponieważ mediana wartości „z” dla: wzrostu, masy ciała, wskaźnika masy ciała (BMI) i obwodu głowy, nie wykazała opóźnienia (zdefiniowanego jako wartość mniejsza niż 2 SD zgodnie z wykresami wzorcowymi). Podczas obserwacji parametry wzrostu pozostawały zasadniczo porównywalne z populacją ogólną, a średnie i mediany „z” wskazywały na prawidłowy wzrost między diagnozą a ostatnią kontrolą lekarską przeprowadzoną przed 18 rokiem życia.

Wraz z wiekiem pacjenci byli częściej oceniani pod kątem rozwoju i życia społecznego. Podczas ostatniej wizyty, spośród ocenianych, wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednego wykazywali normalne lub dostosowane zachowanie (75/76, 98,7%), a 49 z 62 (79,0%) prowadziło normalne życie towarzyskie.

Profil bezpieczeństwa

Podczas obserwacji u dwóch pacjentów (2,5%) wystąpiły łącznie trzy działania niepożądane związane z argininą lub cytruliną, jeden podczas przyjmowania argininy, a drugi podczas przyjmowania cytruliny. Pacjent otrzymujący argininę miał nudności. U pacjenta otrzymującego cytrulinę wystąpiły bóle brzucha i nudności, co doprowadziło do przerwania leczenia.

Zespół niedoboru kreatyny

Dunbar 2014

Cel:

Przeprowadzenie przeglądu systematycznego istniejących dowodów dotyczących terapii CRTR (1 z 3 podtypów zespołu niedoboru kreatyny).

Metodyka:

Systematyczny przegląd literatury [zakres lat: 2001-2013, baza danych MEDLINE (via OvidSP)] w którym uwzględniono 7 publikacji (serie przypadków/raporty), łącznie opisujących 25 pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia. W publikacji przedstawiono również 3 przypadki leczone w miejscowej placówce. Oceniano następujące punkty końcowe: zdolności poznawczych, zaburzenia psychiatryczne i behawioralne, występowanie padaczki oraz badanie spektroskopii rezonansu magnetycznego protonów mózgu przed i po leczeniu. W publikacji włączano pacjentów z podtypem CRTR [*Komentarz analityka Agencji*: Postać CRTR jest jedynym podtypem zespołu niedoboru kreatyny, w leczeniu którego stosowana jest arginina].

Kryteria kwalifikacyjne PICOS są następujące

- (P): pacjenci z potwierdzoną CRTR;
- (I): doustne suplementy kreatyny, glicyny lub argininy lub dowolna ich kombinacja;
- (C): nie dotyczy;
- (O): wzrost zawartości kreatyny w mózgu (wynik pierwszorzędowy) mierzony metodą MRS lub obserwowana zmiana w upośledzeniu umysłowym, zaburzenia psychiczne, padaczka lub dowolna ich kombinacja;
- (S): badania obserwacyjne (np. opis przypadku).

W wyszukiwaniu uwzględniono następujące hasła: *Creatine Transporter Deficiency; X-Linked Creatine Transporter Deficiency; Slc6a8SLC6A8 Deficiency; Creatine; Creatine monohydrate; Arginine; and Glycine.*

Wyniki:

Stosowane schematy leczenia były różne u wszystkich 28 pacjentów włączonych do analizy: 2 pacjentów otrzymywało suplementację monohydratem kreatyny; **7 pacjentów otrzymywało L-argininę; 2 pacjentów otrzymywało monohydrat kreatyny i L-argininę; a 17 pacjentów otrzymywało kombinację monohydratu kreatyny, L-argininy i glicyny.**

Mediana wieku w momencie rozpoczęcia leczenia wynosiła 5,7 roku (średnia: 6,8 roku; zakres: 0,75-16 lat). Czas trwania leczenia wynosił od 4 do 70 miesięcy (średnia: 34,5, mediana: 36).

Mózgowa spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS)

Przed rozpoczęciem terapii, u 10 pacjentów raportowano brak lub niepoliczalny poziom kreatyny w badaniu MRS. U pozostałych 18 pacjentów poziom kreatyniny w badaniu MRS został określony ilościowo i podzielona przez autora na tych z < 25% ilości prawidłowej kreatyniny (n = 8; zakres 7-24%; średnia = 19,5%; mediana 21,5%) i tych z ≥25% ilości prawidłowej kreatyniny (n = 10; zakres 25-67%; średnia = 38,7%; mediana 36,7%). Średni poziom kreatyniny u 15 mężczyzn wynosił 25,6% ilości prawidłowej kreatyniny (mediana 24%, zakres 7-46%) natomiast u 3 kobiety średnio wynosił 52,3% ilości prawidłowej kreatyniny (mediana 50%, zakres 40-67%).

Ocena poziomu kreatyniny w mózgu za pomocą badania MRS została wykonana, przed i po leczeniu, u wszystkich 28 pacjentów. Po leczeniu nie nastąpiła zmiana wśród 10 pacjentów z brakiem kreatyny raportowanym przed terapią. Wśród 18 pacjentów z oznaczonym poziomem kreatyny przed terapią, policzalny wzrost poziomu nastąpił u 7, natomiast u pozostałych 11 nie zaszły policzalne zmiany.

U 7 pacjentów z kreatyniną oznaczoną ilościowo w MRS przed i po leczeniu, średni poziom kreatyniny przed leczeniem wynosił 32,7% normy (mediana: 36,7%, zakres 7-67%), a średni poziom kreatyniny po leczeniu wynosił 46,8% normy (mediana: 45,3%, zakres 26-72%), i był to wzrost istotny statystycznie (p = 0,047). Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił 5,9 roku (mediana 5,5, zakres 3,25-8,6). Zastosowane strategie leczenia obejmowały: **monoterapię argininą (n = 3) lub argininą, glicyną i kreatyną (n = 4).** Średni czas trwania terapii wynosił 31 miesięcy (mediana 36, zakres 6-48).

Żadne z dzieci w wieku >8,7 lat, nie uzyskało wzrostu poziomu kreatyniny w badaniu MRS po leczeniu.

Kliniczna odpowiedź na leczenie

Łącznie 10 pacjentów (36%) wykazało kliniczną odpowiedź na leczenie, którą zdefiniowano jako poprawa w następujących dziedzinach: poprawa zdolności intelektualnych (n=7), poprawa zachowania (n=3), spadek ilości drgawek (n=4), duża poprawa funkcji motorycznych (n=7).

Poprawa zdolności intelektualnych wahała się od zaobserwowanej poprawy uwagi przez rodziców i personel medyczny, do ilościowej poprawy w zwalidowanych skalach, takich jak: WPPSIIII, Griffith Scales i VABS. Leczenie u tych 7 pacjentów obejmowało monoterapię argininą (n=3) lub terapię skojarzoną (n=4) przez średni okres 30,9 miesiąca (mediana 36, zakres 6-48).

Spośród 15 pacjentów z padaczką przed leczeniem, poprawę kontroli napadów zaobserwowano u 4 (27%). Jeden był w stanie całkowicie odstawić leki przeciwpadaczkowe, kolejny osiągnął remisję wcześniej nieuleczalnych

napadów na jednym leku przeciwpadaczkowym. Dwóch kolejnych pacjentów było w stanie przejść na monoterapię. Podczas leczenia u trzech pacjentów wystąpiły nowe napady, które można było łatwo opanować za pomocą jednego leku.

Inne parametry

U 9 pacjentów nastąpiło zwiększenie masy ciała, a u 7 z nich nastąpiła poprawa siły i koordynacji (obserwacja kliniczna, VABS, GMDS). Kilku autorów spekulowało, że wzrost masy ciała może być spowodowany zwiększeniem masy mięśniowej, ale nie zostało to określone ilościowo. W publikacji *Van de Kamp 2012* stwierdzono znaczącą poprawę w podskalach lokomotorycznych u 7 pacjentów w pierwszym roku leczenia, która nie utrzymywała się w czasie i dlatego nie została uwzględniona. U pacjentów z poprawioną siłą i koordynacją poziom ich wystąpienie nie było powiązane z zmianami poziomu kreatyny w badaniu MRS. Była to jedyna miara, w której pacjenci z „nieobecna” kreatyną przed leczeniem, ulegli poprawie. Pięciu pacjentów z poprawionymi umiejętnościami motoryki, wykazało również poprawę zdolności intelektualnych.

Konkluzja:

Uznając ograniczenia przeprowadzonego przeglądu systematycznego, należy zwrócić uwagę, iż część pacjentów z CTD wykazuje podatność na leczenie - szczególnie łagodniejsze przypadki z występującą resztkową kreatyną w mózgu, a zatem z prawdopodobną resztkową funkcją białka. Proponujemy systematyczne badania przesiewowe w kierunku CTD u pacjentów z ID, aby umożliwić wczesne rozpoczęcie leczenia, które obecnie obejmuje doustną suplementację kreatyną, arginina i/lub glicyną.

U wszystkich pacjentów wymagane jest standaryzowane monitorowanie bezpieczeństwa i ocena efektów leczenia. Badanie to zapewnia skuteczność obecnie dostępnego leczenia, które można wykorzystać do oceny skuteczności przyszłych interwencji

Lizynuryczna nietolerancja białka

Simell 1975

Do badania obserwacyjnego Simell 1975 włączono 20 pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka, zidentyfikowanych w badaniach skринningowych obejmujących 15 000 pacjentów, prowadzonych w latach 1962-1973. Kryteria rozpoznania obejmowały nerkową lizynuremię i hiperamonemię 2h po teście obciążenia l-alaniną. U wszystkich pacjentów występowała hipotonia w okresie pierwszych 2 lat życia. U pacjentów często występowały infekcje układu oddechowego, a zapalenie płuc wystąpiło u 6 pacjentów. 19 pacjentów było karmionych piersią w okresie od 3. do 20. mies. życia. U pacjentów po włączeniu do diety mleka krowiego występowały wymioty i biegunka w nasileniu umiarkowanym do uporczywego i zagrażającego życiu. Po pierwszym roku życia dzieci odmawiały przyjmowania mleka krowiego, mięsa, ryb i jajek. Po spożyciu większej ilości produktów białkowych u pacjentów występowały wymioty i biegunka. Wzrost dzieci był prawidłowy w czasie karmienia piersią, a następnie uległ spowolnieniu (średnie odchylenie od średnich wyników dla wieku i płci -0,75 odchylenia standardowego (zakres: +2,40 do -3,33 odchylenia standardowego). Średnie odchylenie masy ciała od średniej dla wzrostu i płci wynosiło -0,75 odchylenia standardowego (zakres: +0,95 do -3,20 odchylenia standardowego). U czterech pacjentów występowały zaburzenia psychiczne, a 2 miało obniżoną inteligencję. U 14 pacjentów występowało powiększenie wątroby i śledziony. U 15 pacjentów występowała leukocytopenia, a u 17 trombocytopenia.

U pacjentów po teście obciążenia alaniną wprowadzono do diety 0,3 – 0,5 litra mleka, niewielką porcję mięsa i inne produkty proteinowe oraz 1 lub 2 tabletki 0,5 g argininy. Powyższe zalecenia zostały wdrożone u różnych pacjentów w wieku od 1 do 8 lat i doprowadziły do normalizacji wzrostu i stanu fizycznego u 2 pacjentów i przyspieszenia wzrostu u kolejnych 2 pacjentów. U pozostałych pacjentów nie zaobserwowano odpowiedzi w zakresie poprawy wzrostu. U części z nich przyczyną był brak stosowania przypisanej diety, u części biegunki. U żadnego z pacjentów nie doszło do zmniejszenia hepatomegalii lub obniżenia poziomu dehydrogenazy mleczanowej czy poprawy w zakresie leuko- i trombocytopenii. W przypadku dwojga dzieci, u których udało się utrzymać zalecenia żywieniowe i suplementację, awersja do produktów białkowych stopniowo zniknęła. Nie wystąpiła u nich nietolerancja na dietę i zachowały prawidłowy poziom inteligencji i doskonałe wyniki w szkole. U większości pacjentów awersja do białkowych produktów utrzymała się. U jednej pacjentki wysokie dawki argininy podawane jednorazowo (2,0 g) powodowały biegunki.

6. Opinie ekspertów klinicznych

Nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych.

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

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w przedmiotowym zleceniu, w roku 2024 w ramach importu docelowego dla populacji docelowej raportowano:

- we wskazaniu deficyt OTC – 9 wniosków dla 6 pacjentów, sprowadzono 180 opakowań za kwotę 174 924 PLN;
- we wskazaniu lizynuryczna nietolerancja białka – 1 wniosek dla 1 pacjenta, sprowadzono 15 opakowań za kwotę 14 577 PLN;
- brak wniosków w wskazaniu: zespół niedoboru kreatyny.

7.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z informacją ze zlecenia, cena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Arginine 2000 AA Supplement wynosi 971,80 zł za 1 opakowanie zbiorcze 30 saszetek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny śsspz pochodzi z hurtowni KOMTUR z dnia 3 kwietnia 2025 r.).

Wszystkie analizowane problemy zdrowotne stanowią choroby ultra rzadkie, w związku z czym nie są dostępne wiarygodne współczynniki epidemiologiczne dla ich występowania w populacji polskiej. Zgodnie z informacjami z przedmiotowego zlecenia, w 2024 r. w Polsce w ramach importu docelowego sprowadzono łącznie 195 opakowań Arginine 2000 AA Supplement, dla 7 indywidualnych pacjentów (średnio 28/pacjenta). Zgodnie z informacjami załączanymi do poprzednich raportów, w 2021 r. sprowadzono 563 opakowania preparatów argininy dla 4 pacjentów (średnio 141/pacjenta) a w latach 2016-17 sprowadzono 305 opakowań preparatów argininy dla 9 pacjentów (średnio 34/pacjenta). Powyższe dane wskazują na dużą zmienność ilości sprowadzanych produktów.

W ramach poniższych oszacowań przyjęto następujące arbitralne założenia: liczba pacjentów 10 i 20; ilość sprowadzanych rocznie dla pacjenta opakowań preparatu Arginine 2000 AA Supplement: 25, 50 i 100.

Tabela 4. Wyniki oszacowań wpływu na budżet [PLN]

	25 opakowań	50 opakowań	100 opakowań
10 pacjentów	242 950	485 900	971 800
20 pacjentów	485 900	971 800	1 943 600

8. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu (nr: OT.4211.41.2021) w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Dodatkowo wskazanie „zespół niedoboru kreatyny” nie było oceniane w ramach wcześniejszych raportów Agencji, w związku z czym w niniejszym dokumencie przedstawiono opis tego problemu zdrowotnego, oraz w trakcie prac wystąpiono o opinię ekspertów klinicznych

Rekomendacje kliniczne

Zgodnie z rekomendacjami Haberle 2012/2019 postępowanie terapeutyczne w poszczególnych zaburzeniach cyklu mocznikowego (m.in. deficycie OTC) i powodowanej przez nie hiperamonemii jest podobne. Stosuje się wymiatacze amoniaku czyli np.: benzoesan sodu i fenylomaślan sodu oraz półprodukty cyklu mocznikowego (L- argininę lub L-cytrulinę). Podawanie argininy i/lub cytruliny ma na celu maksymalizację wydalania amoniaku w cyklu mocznikowym.

W przypadku wytycznych odnoszących się jedynie do lizynurycznej nietolerancji białka – BIMDG 2017B wskazano na zastosowanie cytruliny. Należy jednak zauważyć, iż cytrulina jest prekursorem argininy i jest przekształcana w argininę z wykorzystaniem jednej cząsteczki azotu.

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dla zespołu niedoboru kreatyny, natomiast w serwisie „rarediseases.org” wskazano, iż arginina jest stosowana w terapii pacjentów z odmianą choroby CRTR. Natomiast w dwóch pozostałych typach (GAMT i AGAT) stosuje się jedynie suplementację karnityną.

Wskazanie dowodów naukowych

W ramach aktualizacyjnego przeglądu systematycznego do raportu włączono:

- deficyt transkarbamylazy ornitynowej (deficyt OTC) – retrospektywne badanie kohortowe: *Imbard 2023*;
- zespół niedoboru kreatyny – przegląd systematyczny z opisem serii przypadków *Dunbar 2014*.

Nie odnaleziono żadnych dowodów dla wskazania lizynuryczna nietolerancja białka, w związku z tym poniżej przedstawiono dowody z starszego raportu: badanie retrospektywne *Simell 1975*.

Imbard 2023

Celem badania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz zużycia: argininy i cytruliny, stosowanych w trakcie terapii pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (w tym deficytu OTC).

Dekompensacja metaboliczna

Epizody ostrej dekompensacji metabolicznej analizowano podczas obserwacji tylko w populacji podlegającej ocenie (n = 66, ponieważ 13/79 pacjentów zostało wykluczonych z powodu braku informacji dotyczących przyjmowanego leczenia), z których 48 miało niedobór OTC.

Ogółem u 36 (54,5%) pacjentów [10 (35,7%) noworodków i 26 (68,4%) pacjentów z późną postacią] nie wystąpiła dekompensacja po rozpoznaniu UCD; u pozostałych 30 pacjentów (18 noworodków i 12 pacjentów z późną postacią) wystąpiło łącznie 98 epizodów ostrej dekompensacji metabolicznej (z wyłączeniem dekompensacji w momencie rozpoznania). U pacjentów z niedoborem OTC, roczne wskaźniki zachorowalności, podczas trwania terapii wynosiły odpowiednio: 0,18 (arginina + cytrulina); 0,04 (monoterapia argininą) i 0,02 (monoterapia cytruliną).

Mediana stężenia amoniaku w osoczu odnotowana podczas epizodów dekompensacji (z wyłączeniem dekompensacji w momencie diagnozy) wynosiła 153,0 $\mu\text{mol/l}$ u pacjentów otrzymujących monoterapię argininą, 100,5 $\mu\text{mol/l}$ u pacjentów otrzymujących argininę + cytrulinę, 96,5 $\mu\text{mol/l}$ u pacjentów otrzymujących monoterapię cytruliną i 148,8 $\mu\text{mol/l}$ u pacjentów bez żadnej suplementacji. Stężenie amoniaku znacznie spadło między

początkiem dekompensacji a następną wizytą we wszystkich grupach leczonych (średnia [SD] zmiana - 67,5 [139,9] $\mu\text{mol/l}$).

Ogólna mediana czasu trwania epizodu dekompensacji wynosiła 5 dni (zakres 1-82 dni). Czas trwania epizodów dekompensacji u pacjentów otrzymujących argininę, połączoną suplementację lub nieotrzymujących leczenia nie różnił się statystycznie od czasu trwania u osób otrzymujących cytrulinę. Mediana dawek argininy i cytruliny pozostawała zasadniczo stabilna przed i podczas dekompensacji UCD. Wszyscy pacjenci otrzymujący cytrulinę i/lub argininę na początku epizodu otrzymywali również co najmniej jeden dodatkowy środek wychwytyjący amoniak podczas epizodu dekompensacji.

Parametry biochemiczne podczas leczenia

Podstawowe stężenia amoniaku w osoczu, tj. nie podczas epizodów dekompensacji, zmniejszyły się podczas wszystkich okresów leczenia analizowanej populacji. Średnia (SD) mediana stężeń amoniaku w okresach leczenia wynosiła 35,9 (13,4) $\mu\text{mol/l}$ podczas monoterapii cytruliną, 49,8 (22,0) $\mu\text{mol/l}$ podczas monoterapii argininą i 53,0 (33,5) $\mu\text{mol/l}$ podczas monoterapii argininą + cytruliną.

Średnie stężenie argininy w osoczu wzrosło IS od początku do końca okresu leczenia cytruliną (z 67,6 $\mu\text{mol/l}$ do 84,9 $\mu\text{mol/l}$, $P = 0,05$), podczas gdy wzrosty nie były IS w przypadku argininy ($P = 0,76$) lub argininy + cytruliny ($P = 0,60$). Średnie stężenia cytruliny w osoczu pozostawały niskie we wszystkich okresach leczenia. Średnie (SD) stężenia wynosiły 23,2 (12,3) $\mu\text{mol/l}$ w okresach leczenia argininą, 22,3 (17,0) $\mu\text{mol/l}$ w okresach leczenia argininą + cytruliną i 16,5 (8,1) $\mu\text{mol/l}$ w okresach leczenia cytruliną.

Stwierdzono zmniejszenie stężenia glutaminy w osoczu podczas okresów leczenia monoterapią argininą (zmniejszyło się ze średniej [SD] 1053,7 [690,0] do 700,5 [126,3] $\mu\text{mol} / \text{L}$) i monoterapią cytruliną (średnia [SD] 870,2 [273,4] do 719,2 [213,8] $\mu\text{mol} / \text{L}$). Nie zaobserwowano znaczącej zmiany u pacjentów leczonych argininą + cytruliną (ze średniej [SD] 870,2 [435,5] do 917,0 [299,1] $\mu\text{mol/l}$).

Zmiany w charakterystyce, rozwoju i życiu społecznym pacjenta

U pacjentów w wieku poniżej 18 lat, masa ciała, wzrost i obwód głowy mieściły się w normalnych zakresach przy urodzeniu i podczas pierwszych wizyt referencyjnych, ponieważ mediana wartości „z” dla: wzrostu, masy ciała, wskaźnika masy ciała (BMI) i obwodu głowy, nie wykazała opóźnień (zdefiniowanego jako wartość mniejsza niż 2 SD zgodnie z wykresami wzorcowymi). Podczas obserwacji parametry wzrostu pozostawały zasadniczo porównywalne z populacją ogólną, a średnie i mediany „z” wskazywały na prawidłowy wzrost między diagnozą a ostatnią kontrolą lekarską przeprowadzoną przed 18 rokiem życia.

Wraz z wiekiem pacjenci byli częściej oceniani pod kątem rozwoju i życia społecznego. Podczas ostatniej wizyty, spośród ocenianych, wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednego wykazywali normalne lub dostosowane zachowanie (75/76, 98,7%), a 49 z 62 (79,0%) prowadziło normalne życie towarzyskie.

Profil bezpieczeństwa

Podczas obserwacji u dwóch pacjentów (2,5%) wystąpiły łącznie trzy działania niepożądane związane z argininą lub cytruliną, jeden podczas przyjmowania argininy, a drugi podczas przyjmowania cytruliny. Pacjent otrzymujący argininę miał nudności. U pacjenta otrzymującego cytrulinę wystąpiły bóle brzucha i nudności, co doprowadziło do przerwania leczenia.

Dunbar 2014

Przeprowadzenie przeglądu systematycznego istniejących dowodów dotyczących terapii CRTR (1 z 3 podtypów zespołu niedoboru kreatyny).

Mózgowa spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS)

Przed rozpoczęciem terapii, u 10 pacjentów raportowano brak lub niepoliczalny poziom kreatyny w badaniu MRS. U pozostałych 18 pacjentów poziom kreatyniny w badaniu MRS został określony ilościowo i podzielona przez autora na tych z < 25% ilości prawidłowej kreatyniny ($n = 8$; zakres 7-24%; średnia = 19,5%; mediana 21,5%) i tych z $\geq 25\%$ ilości prawidłowej kreatyniny ($n = 10$; zakres 25-67%; średnia = 38,7%; mediana 36,7%). Średni poziom kreatyniny u 15 mężczyzn wynosił 25,6% ilości prawidłowej kreatyniny (mediana 24%, zakres 7-46%) natomiast u 3 kobiety średnio wynosił 52,3% ilości prawidłowej kreatyniny (mediana 50%, zakres 40-67%).

Ocena poziomu kreatyniny w mózgu za pomocą badania MRS została wykonana, przed i po leczeniu, u wszystkich 28 pacjentów. Po leczeniu nie nastąpiła zmiana wśród 10 pacjentów z brakiem kreatyny raportowanym przed terapią. Wśród 18 pacjentów z oznaczonym poziomem kreatyny przed terapią, policzalny wzrost poziomu nastąpił u 7, natomiast u pozostałych 11 nie zaszły policzalne zmiany.

U 7 pacjentów z kreatyniną oznaczoną ilościowo w MRS przed i po leczeniu, średni poziom kreatyniny przed leczeniem wynosił 32,7% normy (mediana: 36,7%, zakres 7-67%), a średni poziom kreatyniny po leczeniu wynosił 46,8% normy (mediana: 45,3%, zakres 26-72%), i był to wzrost istotny statystycznie ($p = 0,047$). Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił 5,9 roku (mediana 5,5, zakres 3,25-8,6). Zastosowane strategie leczenia obejmowały: **monoterapię arginina (n = 3) lub arginina, glicyną i kreatyną (n = 4)**. Średni czas trwania terapii wynosił 31 miesięcy (mediana 36, zakres 6-48).

Żadne z dzieci w wieku $>8,7$ lat, nie uzyskało wzrostu poziomu kreatyniny w badaniu MRS po leczeniu.

Kliniczna odpowiedź na leczenie

Łącznie 10 pacjentów (36%) wykazało kliniczną odpowiedź na leczenie, którą zdefiniowano jako poprawa w następujących dziedzinach: poprawa zdolności intelektualnych ($n=7$), poprawa zachowania ($n=3$), spadek ilości drgawek ($n=4$), duża poprawa funkcji motorycznych ($n=7$).

Poprawa zdolności intelektualnych wahała się od zaobserwowanej poprawy uwagi przez rodziców i personel medyczny, do ilościowej poprawy w zwalidowanych skalach, takich jak: WPPSIIII, Griffith Scales i VABS. Leczenie u tych 7 pacjentów obejmowało monoterapię arginina ($n=3$) lub terapię skojarzoną ($n=4$) przez średni okres 30,9 miesiąca (mediana 36, zakres 6-48).

Spśród 15 pacjentów z padaczką przed leczeniem, poprawę kontroli napadów zaobserwowano u 4 (27%). Jeden był w stanie całkowicie odstawić leki przeciwpadaczkowe, kolejny osiągnął remisję wcześniej nieuleczalnych napadów na jednym leku przeciwpadaczkowym. Dwóch kolejnych pacjentów było w stanie przejść na monoterapię. Podczas leczenia u trzech pacjentów wystąpiły nowe napady, które można było łatwo opanować za pomocą jednego leku.

Inne parametry

U 9 pacjentów nastąpiło zwiększenie masy ciała, a u 7 z nich nastąpiła poprawa siły i koordynacji (obserwacja kliniczna, VABS, GMDS). Kilku autorów spekulowało, że wzrost masy ciała może być spowodowany zwiększeniem masy mięśniowej, ale nie zostało to określone ilościowo. W publikacji *Van de Kamp 2012* stwierdzono znaczącą poprawę w podskalach lokomotorycznych u 7 pacjentów w pierwszym roku leczenia, która nie utrzymywała się w czasie i dlatego nie została uwzględniona. U pacjentów z poprawioną siłą i koordynacją poziom ich wystąpienie nie było powiązane z zmianami poziomu kreatyny w badaniu MRS. Była to jedyna miara, w której pacjenci z „nieobecna” kreatyną przed leczeniem, ulegli poprawie. Pięciu pacjentów z poprawionymi umiejętnościami motoryki, wykazało również poprawę zdolności intelektualnych.

Simell 1975

Do badania obserwacyjnego Simell 1975 włączono 20 pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka, zidentyfikowanych w badaniach skринningowych obejmujących 15 000 pacjentów, prowadzonych w latach 1962-1973. Kryteria rozpoznania obejmowały nerkową lizynurię i hiperamonemię 2h po teście obciążenia l-alaniną. U wszystkich pacjentów występowała hipotonia w okresie pierwszych 2 lat życia. U pacjentów często występowały infekcje układu oddechowego, a zapalenie płuc wystąpiło u 6 pacjentów. 19 pacjentów było karmionych piersią w okresie od 3. do 20. mies. życia. U pacjentów po włączeniu do diety mleka krowiego występowały wymioty i biegunka w nasileniu umiarkowanym do uporczywego i zagrażającego życiu. Po pierwszym roku życia dzieci odmawiały przyjmowania mleka krowiego, mięsa, ryb i jajek. Po spożyciu większej ilości produktów białkowych u pacjentów występowały wymioty i biegunka. Wzrost dzieci był prawidłowy w czasie karmienia piersią, a następnie uległ spowolnieniu (średnie odchylenie od średnich wyników dla wieku i płci -0,75 odchylenia standardowego (zakres: +2,40 do -3,33 odchylenia standardowego). Średnie odchylenie masy ciała od średniej dla wzrostu i płci wynosiło -0,75 odchylenia standardowego (zakres: +0,95 do -3,20 odchylenia standardowego). U czterech pacjentów występowały zaburzenia psychiczne, a 2 miało obniżoną inteligencję. U 14 pacjentów występowało powiększenie wątroby i śledziony. U 15 pacjentów występowała leukocytopenia, a u 17 trombocytopenia.

U pacjentów po teście obciążenia alaniną wprowadzono do diety 0,3 – 0,5 litra mleka, niewielką porcję mięsa i inne produkty proteinowe oraz 1 lub 2 tabletki 0,5 g argininy. Powyższe zalecenia zostały wdrożone u różnych pacjentów w wieku od 1 do 8 lat i doprowadziły do normalizacji wzrostu i stanu fizycznego u 2 pacjentów i przyspieszenia wzrostu u kolejnych 2 pacjentów. U pozostałych pacjentów nie zaobserwowano odpowiedzi w zakresie poprawy wzrostu. U części z nich przyczyną był brak stosowania przypisanej diety, u części biegunki. U żadnego z pacjentów nie doszło do zmniejszenia hepatomegalii lub obniżenia poziomu dehydrogenazy mleczanowej czy poprawy w zakresie leuko- i trombocytopenii. W przypadku dwojga dzieci, u których udało się utrzymać zalecenia żywieniowe i suplementację, awersja do produktów białkowych stopniowo zniknęła. Nie wystąpiła u nich nietolerancja na dietę i zachowały prawidłowy poziom inteligencji i doskonałe wyniki w szkole. U większości pacjentów awersja do białkowych produktów utrzymała się. U jednej pacjentki wysokie dawki argininy podawane jednorazowo (2,0 g) powodowały biegunki.

Analiza wpływu na budżet

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w przedmiotowym zleceniu, w roku 2024 w ramach importu docelowego dla populacji docelowej raportowano:

- we wskazaniu deficyt OTC – 9 wniosków dla 6 pacjentów, sprowadzono 180 opakowań za kwotę 174 924 PLN;
- we wskazaniu lizynuryczna nietolerancja białka – 1 wniosek dla 1 pacjenta, sprowadzono 15 opakowań za kwotę 14 577 PLN;
- brak wniosków w wskazaniu: zespół niedoboru kreatyny.

Zgodnie z informacją ze zlecenia, cena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Arginine 2000 AA Supplement wynosi 971,80 zł za 1 opakowanie zbiorcze 30 saszetek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny śsspz pochodzi z hurtowni KOMTUR z dnia 3 kwietnia 2025 r.).

W ramach poniższych oszacowań przyjęto następujące arbitralne założenia: liczba pacjentów 10 i 20; ilość sprowadzanych rocznie dla pacjenta opakowań preparatu Arginine 2000 AA Supplement: 25, 50 i 100.

Tabela 5. Wyniki oszacowań wpływu na budżet [PLN]

	25 opakowań	50 opakowań	100 opakowań
10 pacjentów	242 950	485 900	971 800
20 pacjentów	485 900	971 800	1 943 600

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy

9. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Dunbar 2014	Mary Dunbar, Sravan Jaggumantri, Michael Sargent, Treatment of X-linked creatine transporter (SLC6A8) deficiency: systematic review of the literature and three new cases, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 112 (2014) 259–274
Imbard 2023	Apolline Imbard, Juliette Bouchereau, Jean-Baptiste Arnoux, Citrulline in the management of patients with urea cycle disorders, Imbard et al. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> (2023) 18:207
Simell 1975	Simell O, Perheentupa J, Renal Handling of Diamino Acids in Lysinuric Protein Intolerance, <i>The Journal of Clinical Investigation</i> , 1974.

Rekomendacje kliniczne

BIMDG 2017B	British Inherited Metabolic Disease Group. Hyperammonaemia due to transport defects. 2017 Źródło: https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-HHH-LPI-v541210415042017.pdf
Haberle 2012/2019	Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. <i>J Inherit Metab Dis</i> . 2019;42: 1192–1230
rarediseases.org	https://rarediseases.org/rare-diseases/cerebral-creatine-deficiency-syndromes/

Pozostałe publikacje

OT.4211.41.2021 Arginine Veyron	Produkt leczniczy Arginine Veyron we wskazaniach: zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt transkarbamoylasy ornityny (OTC), cytrulinemia typu I, padaczka (drgawki pirydoksynozależne), lizynuryczna nietolerancja białka Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7590-168-2021-zlc?highlight=WyJhcmdbpmluZSIsimhpcGVyYXJnaW5pbmVtaWkiLCJ2ZXIyb24iLCJhcmdbpmluZSB2ZXIyb24iXQ==
OT.4311.20.2018 Arginine Veyron	Produkt leczniczy Arginine Veyron we wskazaniach: drgawki pirydoksynozależne, heteroplazmia – objawy zespołu MELAS, zespół MELAS, zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC, zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu 1 https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5478-64-2018-zlc?highlight=WyJhcmdbpmluZSIsimhpcGVyYXJnaW5pbmVtaWkiLCJ2ZXIyb24iLCJhcmdbpmluZSB2ZXIyb24iXQ==

10. Załączniki

10.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline [data ostatniego wyszukiwania: 16.06.2025 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 11.01.2022 r.]

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
28	(((((Creatine deficiency[Title/Abstract]) OR (CCDS1[Title/Abstract])) OR (creatine transporter deficiency[Title/Abstract])) OR (Creatine Transporter Defect[Title/Abstract])) OR (Slc6a8 Deficiency[Title/Abstract])) OR ("Creatine deficiency, X-linked" [Supplementary Concept])) AND ((((((arginine[MeSH Terms]) OR (arginine[Title/Abstract])) OR (2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (Arginine Veyron[Title/Abstract])) OR (Argininium[Title/Abstract])) OR (arginine hydrochloride[Title/Abstract]))	83
27	(((((Creatine deficiency[Title/Abstract]) OR (CCDS1[Title/Abstract])) OR (creatine transporter deficiency[Title/Abstract])) OR (Creatine Transporter Defect[Title/Abstract])) OR (Slc6a8 Deficiency[Title/Abstract])) OR ("Creatine deficiency, X-linked" [Supplementary Concept])	333
26	(((((Creatine deficiency[Title/Abstract]) OR (CCDS1[Title/Abstract])) OR (creatine transporter deficiency[Title/Abstract])) OR (Creatine Transporter Defect[Title/Abstract])) OR (Slc6a8 Deficiency[Title/Abstract])	328
25	Slc6a8 Deficiency[Title/Abstract]	33
24	Creatine Transporter Defect[Title/Abstract]	15
23	creatine transporter deficiency[Title/Abstract]	131
22	CCDS1[Title/Abstract]	3
21	Creatine deficiency[Title/Abstract]	223
20	"Creatine deficiency, X-linked" [Supplementary Concept]	83
19	(((((("Lysinuric Protein Intolerance" [Supplementary Concept]) OR (Lysinuric Protein Intolerance[Title/Abstract])) OR (Dibasic Amino Aciduria II[Title/Abstract])) OR (Hyperdibasic Aminoaciduria[Title/Abstract])) AND ((((((arginine[MeSH Terms]) OR (arginine[Title/Abstract])) OR (2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (Arginine Veyron[Title/Abstract])) OR (Argininium[Title/Abstract])) OR (arginine hydrochloride[Title/Abstract])) OR ((((((Ornithine Carbamoyltransferase[Title/Abstract]) OR (Ornithine transcarbamylase[Title/Abstract])) AND (Deficienc*[Title/Abstract])) OR (otc deficienc*[Title/Abstract])) OR ("Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease"[Mesh])) AND ((((((arginine[MeSH Terms]) OR (arginine[Title/Abstract])) OR (2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (Arginine Veyron[Title/Abstract])) OR (Argininium[Title/Abstract])) OR (arginine hydrochloride[Title/Abstract]))))from 2021/1/10 - 3000	25
18	(((((("Lysinuric Protein Intolerance" [Supplementary Concept]) OR (Lysinuric Protein Intolerance[Title/Abstract])) OR (Dibasic Amino Aciduria II[Title/Abstract])) OR (Hyperdibasic Aminoaciduria[Title/Abstract])) AND ((((((arginine[MeSH Terms]) OR (arginine[Title/Abstract])) OR (2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (Arginine Veyron[Title/Abstract])) OR (Argininium[Title/Abstract])) OR (arginine hydrochloride[Title/Abstract])) OR ((((((Ornithine Carbamoyltransferase[Title/Abstract]) OR (Ornithine transcarbamylase[Title/Abstract])) AND (Deficienc*[Title/Abstract])) OR (otc deficienc*[Title/Abstract])) OR ("Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease"[Mesh])) AND ((((((arginine[MeSH Terms]) OR (arginine[Title/Abstract])) OR (2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (Arginine Veyron[Title/Abstract])) OR (Argininium[Title/Abstract])) OR (arginine hydrochloride[Title/Abstract]))))	261
17	(((((("Lysinuric Protein Intolerance" [Supplementary Concept]) OR (Lysinuric Protein Intolerance[Title/Abstract])) OR (Dibasic Amino Aciduria II[Title/Abstract])) OR (Hyperdibasic Aminoaciduria[Title/Abstract])) AND ((((((arginine[MeSH Terms]) OR (arginine[Title/Abstract])) OR (2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (Arginine Veyron[Title/Abstract])) OR (Argininium[Title/Abstract])) OR (arginine hydrochloride[Title/Abstract]))	89
16	((("Lysinuric Protein Intolerance" [Supplementary Concept]) OR (Lysinuric Protein Intolerance[Title/Abstract])) OR (Dibasic Amino Aciduria II[Title/Abstract])) OR (Hyperdibasic Aminoaciduria[Title/Abstract])	289
15	Hyperdibasic Aminoaciduria[Title/Abstract]	2
14	Dibasic Amino Aciduria II[Title/Abstract]	1

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
13	Lysinuric Protein Intolerance[Title/Abstract]	289
12	"Lysinuric Protein Intolerance" [Supplementary Concept]	47
11	(((((Omithine Carbamoyltransferase[Title/Abstract]) OR (Omithine transcarbamylase[Title/Abstract])) AND (Deficienc*[Title/Abstract])) OR (otc deficienc*[Title/Abstract])) OR ("Omithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease"[Mesh])) AND ((((((arginine[MeSH Terms]) OR (arginine[Title/Abstract])) OR (2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (Arginine Veyron[Title/Abstract])) OR (Argininum[Title/Abstract])) OR (arginine hydrochloride[Title/Abstract]))	173
10	(((((Omithine Carbamoyltransferase[Title/Abstract]) OR (Omithine transcarbamylase[Title/Abstract])) AND (Deficienc*[Title/Abstract])) OR (otc deficienc*[Title/Abstract])) OR ("Omithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease"[Mesh]))	1,409
9	((((Omithine Carbamoyltransferase[Title/Abstract]) OR (Omithine transcarbamylase[Title/Abstract])) AND (Deficienc*[Title/Abstract])) OR (otc deficienc*[Title/Abstract]))	1,133
8	((Omithine Carbamoyltransferase[Title/Abstract]) OR (Omithine transcarbamylase[Title/Abstract])) AND (Deficienc*[Title/Abstract])	1,1
7	(Omithine Carbamoyltransferase[Title/Abstract]) OR (Omithine transcarbamylase[Title/Abstract])	2,186
6	Omithine Carbamoyltransferase[Title/Abstract]	600
5	Omithine transcarbamylase[Title/Abstract]	1,609
4	Deficienc*[Title/Abstract]	432,755
3	otc deficienc*[Title/Abstract]	381
2	"Omithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease"[Mesh]	1,009
1	(((((arginine[MeSH Terms]) OR (arginine[Title/Abstract])) OR (2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (Arginine Veyron[Title/Abstract])) OR (Argininum[Title/Abstract])) OR (arginine hydrochloride[Title/Abstract])	134,427

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase [data ostatniego wyszukiwania: 16.06.2025 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 11.01.2022 r.]

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	arginine/	88880
2	arginine.ab,hw,kf,ti.	163712
3	2 Amino 5 guanidinopentanoic acid.ab,hw,kf,ti.	2
4	Arginine Veyron.ab,hw,kf,ti.	5
5	arginine hydrochloride.ab,hw,kf,ti.	300
6	Argininum.ab,hw,kf,ti.	3
7	2 or 3 or 4 or 5 or 6	163713
8	1 or 7	163713
9	omithine transcarbamylase deficiency/	1185
10	OCT deficiency.ab,hw,kf,ti.	21
11	Omithine transcarbamylase.ab,hw,kf,ti.	2222
12	Omithine Carbamoyltransferase.ab,hw,kf,ti.	2315
13	"Deficienc*".ab,hw,kf,ti.	865742
14	11 or 12	3417
15	13 and 14	2010
16	9 or 10 or 15	2011
17	8 and 16	427
18	lysinuric protein intolerance/	259
19	lysinuric protein intolerance.ab,hw,kf,ti.	398

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
20	Dibasic Amino Aciduria II.ab,hw,kf,ti.	1
21	Hyperdibasic Aminoaciduria.ab,hw,kf,ti.	4
22	19 or 20 or 21	399
23	18 or 22	399
24	8 and 23	121
25	17 or 24	543
26	limit 25 to yr="2021 -Current"	112
27	Creatine deficiency.ab,hw,kf,ti.	403
28	CCDS1.ab,hw,kf,ti.	7
29	creatine transporter deficiency.ab,hw,kf,ti.	214
30	Creatine Transporter Defect.ab,hw,kf,ti.	36
31	Slc6a8 Deficiency.ab,hw,kf,ti.	55
32	27 or 28 or 29 or 30 or 31	572
33	8 and 32	143

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane [data ostatniego wyszukiwania: 16.06.2025 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 11.01.2022 r.]

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Arginine] explode all trees	1835
#2	(arginine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5342
#3	(2 Amino 5 guanidinopentanoic acid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#4	(Arginine Veyron):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#5	(Argininum):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#6	(arginine hydrochloride):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	89
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	5424
#8	MeSH descriptor: [Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease] explode all trees	10
#9	(Ornithine transcarbamylase deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18
#10	(otc deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#11	(Ornithine transcarbamylase):ti,ab,kw OR (Ornithine Carbamoyltransferase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24
#12	(Deficienc*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31117
#13	#11 AND #12	20
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #13	25
#15	(lysinuric protein intolerance):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#16	(Dibasic Amino Aciduria II):ti,ab,kw OR (Hyperdibasic Aminoaciduria):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#17	#14 OR #15	26
#18	#17 AND #7	3
#19	(Creatine deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	122
#20	(CCDS1):ti,ab,kw OR (creatine transporter deficiency):ti,ab,kw OR (Creatine Transporter Defect):ti,ab,kw OR (Slc6a8 Deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#21	#19 OR #20	122
#22	#21 AND #7	6