



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

EAA

we wskazaniu:
hiperamoniemia

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

OT.4211.11.2025

Aneks do opracowania: OT.4211.34.2021

Data ukończenia: 24.09.2025 r.

Wykaz skrótów

AAM	mieszanka aminokwasów (ang. amino acid mixture)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
EAA	niezbędne aminokwasy (ang. essential amino acids)
Arg	arginina
ARG1d	deficyt arginazy 1
BMI	ang. body mass index
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 r., poz. 686 z późn.zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBS	testy przesiewowe noworodków (ang. newborn screening)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
śsspz	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
UCD	zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. urea cycle disorders)

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 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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907)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 2025 r., poz. 907)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 – nie dotyczy.

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: nie dotyczy..

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907)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 2025 r., poz. 907)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 tajemnice 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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907)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 2025r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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 2025 r., poz. 907)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych 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 2025 r., poz. 907).

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Wytyczne kliniczne	6
3. Opinie ekspertów klinicznych	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4. Alternatywne technologie medyczne	7
5. Wskazanie dowodów naukowych	8
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	8
5.2. Opis badań włączonych do analizy	8
5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	8
5.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	9
5.5. Podsumowanie	10
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	11
7. Kluczowe informacje	12
8. Źródła	14
9. Załączniki	15
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	15

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 146, z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.34.2021 (nr w BIP 149/2021). Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2021³ pozytywną Rekomendację Prezesa nr 130/2021⁴ w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, saszetki we wskazaniu: hiperamonemia. W 2013 r. wnioskowany śsspż podlegał ocenie w zawężonym wskazaniu hiperamonemia pierwotna (nr w BIP 170/2013) i uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (193/2013⁵) i Prezesa Agencji (124/2013⁶).

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

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

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

³https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/149/SRP/U_52_311_22112021_s_130_EAA%20Supplement_import_zacz_REOPTR.pdf (data dostępu: 22.09.2025 r.)

⁴https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/149/REK/2021_12_08_Rekomendacja_130_2021_%20EAA%20Supplement_egz_do_BIP.pdf (data dostępu: 22.09.2025 r.)

⁵https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/170/SRP/U_26_452_130916_stanowisko_193_EAA.pdf (data dostępu: 22.09.2025 r.)

⁶https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/170/REK/RP_124_2013_EAA.pdf (data dostępu: 22.09.2025 r.)

2. Wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w ocenianym wskazaniu w dniu 12.09.2025 r. przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci (PTŻKD): <https://ptzkd.org/>
 - Polskiego Towarzystwa Dietetyki (PTD): <https://ptd.org.pl/>
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) <https://www.espen.org/>
 - The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) <http://www.espghan.org/>
 - European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders (MetabERN) <https://metab.ern-net.eu/>
- światowe:
 - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI) <https://gmdi.org/>
- inne:
 - British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG) <https://bimdg.org.uk/>
 - National Institute of Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>
 - The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) <https://nutritioncare.org/>

Jako datę odcięcia przyjęto 20 października 2021 r. data wyszukiwania w raporcie OT.4211.34.2021). Dodatkowo, przeprowadzono wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji. Wykorzystano hasła: hyperammonemia (hyperammonaemia), urea cycle disorders, UCD, zaburzenia cyklu moczniowego wraz z guidelines, consensus, position statement, recommendation, wytyczne i rekomendacje. Nie odnaleziono wytycznych klinicznych po dacie odcięcia.

W poprzednim opracowaniu odnaleziono 4 wytyczne, w których autorzy sugerowali stosowanie diety niskobiałkowej, leków obniżających poziom azotu w cyklu moczniowym, tj. benzoesu sodu lub fenylomaślanu sodu, suplementacji argininy lub cytruliny oraz suplementacji EAA w przewlekłym leczeniu hiperamonemii. Suplementacja EAA jest konieczna, gdy tolerancja na białka pochodzące z żywności jest zbyt niska. Stosowanie EAA powinno zapewnić od 20% do 30% całkowitego spożycia białka.

3. Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydania zgody na refundację śsspż EAA we wskazaniu hiperamonemia.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi uwzględnionymi w poprzednim raporcie OT.4211.11.2025 w leczeniu hiperamonemii stosuje się dietę niskobiałkową, leki obniżające poziom azotu w cyklu mocznikowym, tj. benzoesan sodu lub fenylomaślan, suplementację argininy lub cytruliny, suplementację EAA.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 17 września 2025 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2025.67) aktualnie ze środków publicznych brak jest refundowanych produktów we wskazaniu hiperamonemia. W ramach importu docelowego w 2024 r. we wskazaniu hiperamonemia sprowadzono: Arginine, Isoleucine, środki UCD, Citrulline, Lysine, Milupa Basic-P, Fruiti Vits, Leucine, MCT Oil, SOS.

W związku z tym komparator dla EAA w leczeniu hiperamonemii mógłby stanowić inny preparat (m. in. wymienione w zleceniu MZ środki UCD) zawierający niezbędne aminokwasy.

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. 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 EAA w leczeniu hiperamonemii. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.09.2025 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 22.10.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4211.34.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z hiperamonemią:

- pierwotną, indukowaną zaburzeniami cyklu mocznikowego lub innymi wrodzonymi stanami zdrowia;
- wtórną.

Interwencja: EAA.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania EAA w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne badań RCT, przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych, randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT), badania kliniczne bez randomizacji, badania obserwacyjne, badania retrospektywne.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 8.1 do niniejszego opracowania.

4.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 2 badania retrospektywne w których pacjenci stosowali dietę z ograniczoną ilością białka wraz z suplementacją EAA: Vela-Amieva 2025 oraz Keshavan 2021.

W retrospektywnym jednoośrodkowym (Meksyk) badaniu Vela-Amieva 2025 udział wzięło 24 pacjentów z deficytem arginazy (ARG1d), przy czym 7/24 zostało zdiagnozowanych przy pomocy badań przesiewowych noworodków (ang. newborn screening, NBS), natomiast 17/24 w późniejszym okresie na podstawie objawów klinicznych. Pacjenci stosowali leczenie dietą, na którą składała się dieta z ograniczoną ilością białka suplementowana niezbędnymi aminokwasami (EAA) oraz przyjmowali leki obniżające poziom amoniaku. Przedstawiono wyniki dla dwóch punktów czasowych: w momencie diagnozy i podczas ostatniego badania (last follow-up).

Do retrospektywnego badania Keshavan 2021 włączono 6 pacjentów z ARG1d. Pacjenci stosowali dietę z ograniczoną podażą białka, suplementację EAA oraz leki zmniejszające poziom amoniaku. Obserwacje prowadzono przez okres do 10 lat.

4.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Vela-Amieva 2025

W celu oceny stosowania się do zaleceń zastosowano zmodyfikowaną skalę Morisky-Green opisującą stosowanie się do zaleceń (ang. adherence) dotyczących przyjmowania leków. Jako „dobre” oceniono stosowanie się do zaleceń przez 80% czasu, jako „standardowe” w zakresie 50-80% oraz „słabe” poniżej 50%. W celu oceny liniowego wzrostu zastosowano współczynnik wzrostu/wieku oraz BMI. Zahamowanie wzrostu definiowano jako uzyskanie wyniku poniżej 2 odchyłeń standardowych.

Dla 17/24 pacjentów ostatnia obserwacja została przeprowadzona w wieku powyżej 20 lat. Śmiertelność w badaniu wyniosła 16,6% (4/24), przy czym mediana wieku w momencie zgonu to 14,8 lat. Średni wiek diagnozy u pacjentów NBS to 26,7 dni oraz 8,8 lat u zdiagnozowanych na podstawie objawów klinicznych. Przy diagnozie,

stężenie argininy (Arg)⁷ u wszystkich pacjentów wyniosło 397,2 $\mu\text{mol/l} \pm 123,5$ (norma <144 $\mu\text{mol/l}$). Hiperamonemię obserwowano u 83% pacjentów w momencie diagnozy: stężenie amoniaku odnotowano na poziomie 207 $\mu\text{mol/l}$ (zakres 17-747) (norma <35 $\mu\text{mol/l}$), przy czym wyniki w normie uzyskano u 3 pacjentów. W przypadku pacjentów zdiagnozowanych w późniejszym okresie obserwowano zaburzenia chodu (100% pacjentów) oraz ogólne opóźnienie rozwoju (94%). Dla grupy NBS objawy związane ze zmienionym zachowaniem oraz opóźnienie rozwoju występowały u 57,1%. Pozostałe zaburzenia jak niepełnosprawność intelektualna, utrata zdolności do poruszania się, objawy żołądkowo-jelitowe oraz paraliż czterokończynowy pojawiły się u znacznie mniejszego odsetka pacjentów w grupie NBS niż zdiagnozowanych później. Terapię dietą stosowano u 17/24 pacjentów (3/7 NBS oraz 14/17 zdiagnozowanych w późniejszym okresie), przy czym u 11,8% pacjentów określono stosowanie się do zaleceń jako dobre, 11,8% jako standardowe i 76,4% jako słabe. W przypadku pacjentów późno zdiagnozowanych 14,2% (2/14) osiągnęło odpowiedni wzrost w swojej grupie wiekowej oraz 66,7% (2/3) w grupie NBS w trakcie ostatniego pomiaru. Dla 4/17 pacjentów stosujących się do zaleceń żywieniowych ocenionych na poziomie określonym jako dobry i standardowy obserwowano normalny wzrost (66,7% pacjentów NBS oraz 14,2% zdiagnozowanych później). Natomiast u wszystkich, którzy słabo przestrzegali zaleceń odnotowano zahamowany wzrost oraz u 4/13 poważne niedożywienie.

Autorzy wskazują na potrzebę jak najwcześniejszego diagnozowania ARG1d w celu uzyskania jak najlepszych wyników. Wcześniejsza diagnoza wraz ze stosowaniem się do zaleceń dietetycznych wiązała się z mniej poważnymi objawami, mniejszym prawdopodobieństwem niedożywienia jak i wyższym wzrostem w późniejszym okresie.

Keshavan 2021

W badaniu uczestniczyło łącznie 6 pacjentów (5 pacjentów etnicznie pochodzących z Somalii i 1 z Pakistanu). Średni wiek pojawienia się pierwszych objawów wynosił 3,3 lata, natomiast diagnozę postawiono w wieku 8,8 lat. U wszystkich pacjentów obserwowano znaczącą niepełnosprawność związaną z zaburzeniami neurologicznymi oraz spastyczność (u 2 pacjentów spastyczność czterokończynową oraz u 4 dwukończynową). Uogólnione napady padaczkowe występowały u 3/6 pacjentów. Pod względem wzrostu, u wszystkich pacjentów obserwowano zahamowanie wzrostu – wzrost poniżej 2 odchyłeń standardowych w wieku młodzieńczym. U wszystkich obserwowano stale podwyższony poziom Arg – powyżej 200 $\mu\text{mol/l}$. Dobre stosowanie się do zaleceń dietetycznych obserwowano u 4/6 pacjentów, lecz trudności z ograniczeniem spożycia białka obserwowano w całej grupie. Również w okresach dobrego stosowania się do zaleceń występowały podwyższone stężenia Arg. Pojawienie się dekompensacji metabolicznej wiązało się z wyższymi stężeniami amoniaku i argininy w porównaniu do wyniku wyjściowego. Pacjenci z najwyższym stężeniem amoniaku podczas dekompensacji umarli zanim osiągnęli wiek młodzieńczy (2 pacjentów). Ze względu na zaburzenia chodu, u 5/6 pacjentów konieczne było wydłużenie ścięgna Achillesa. Pomimo stosowania suplementacji EAA (w stosunku 40- 50% w porównaniu do normalnego białka z diety), wszyscy pacjenci mieli niskie stężenie EAA podczas obserwacji. Autorzy zwracają uwagę na dwóch pacjentów, którzy przez 5 lat słabo stosowali się do zaleceń dietetycznych oraz mieli ograniczony dostęp do leków, co skutkowało znaczącym pogorszeniem choroby. Jednakże, po ponownym rozpoczęciu terapii obserwowano u nich poprawę w zdolności poruszania.

Autorzy badania wskazują, iż mimo stosowania się do zaleceń dietetycznych i włączenia leków, u pacjentów obserwowano podwyższone wartości Arg oraz dekompensację metaboliczną, jak również znaczące upośledzenie neurologiczne.

4.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ulotki

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ulotce środka spożywczego specjalnego przeznaczonego żywieniowego produkt:

- należy stosować wyłącznie u osób ze stwierdzonym zaburzeniem cyklu mocznikowego (UCD) lub innymi zaburzeniami metabolizmu aminokwasów;
- jest przeznaczony dla osób powyżej 3. roku życia;
- nie może być stosowany pozajelitowo;
- nie może być stosowany jako substytut zróżnicowanej diety.

⁷ patogeniczne warianty w genie ARG1 prowadzą do upośledzenia hydrolizy argininy do mocznika i ornityny, co w konsekwencji może prowadzić do występowania wysokiego poziomu amoniaku. Stosunek stężeń aminokwasów arginina/ornityna, arginina/fenylalanina, alanina/fenylalanina*leucyna jest stosowany jako biomarker choroby (Vela-Amieva 2025).

4.5. Podsumowanie

Wyniki przedstawione w poprzednim opracowaniu Agencji dotyczyły stosowania suplementacji aminokwasów i kontroli stanu zdrowia w różnych krajach u pacjentów m. in. z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD) na podstawie przeglądu rejestru E-IMD wraz z częściową oceną celowości stosowania mieszanek zawierających niezbędne aminokwasy (EAA). Suplementacja mieszankami aminokwasowymi wiązała się z niższym poziomem spożycia naturalnego zalecanego białka w diecie, a przy tym uzyskanie tych samych stężeń aminokwasów rozgałęzionych w porównaniu do pacjentów nie przyjmujących mieszanek, a w konsekwencji przestrzeganiem norm określonych w wytycznych klinicznych. Autorzy zauważyli, iż takie postępowanie prowadziło do przestrzegania norm określonych w wytycznych klinicznych dotyczących ilości spożywanego białka oraz stwierdzili, że mieszanki aminokwasów przynoszą korzyści u pacjentów w stabilnym okresie choroby.

Wyniki przedstawione w niniejszym opracowaniu dotyczą innych punktów końcowych. Wyniki obu badań są częściowo zbieżne, jednak występowała różnica pomiędzy włączonymi pacjentami. W ramach publikacji Vela-Amieva 2025 opisano zarówno pacjentów zdiagnozowanych w ramach testów przesiewowych noworodków, jak i zidentyfikowanych później na podstawie objawów, natomiast w Keshavan 2021 włączono jedynie pacjentów zdiagnozowanych w późniejszym wieku.

W retrospektywnym badaniu Vela-Amieva 2025 autorzy przedstawili wyniki sugerujące korzystny wpływ zarówno wczesnej diagnozy, a co za tym idzie wcześniejszego rozpoczęcia leczenia, jak również stosowanie się do zaleceń dietetycznych (w tym suplementację EAA). Postępowanie to wiązało się z wyższym wzrostem, mniejszymi zaburzeniami chodu jak i mniejszym odsetkiem pacjentów z zaburzeniami rozwoju.

W publikacji Keshavan 2021 zwrócono uwagę, iż pomimo stosowania suplementacji EAA i leków zmniejszających stężenie amoniaku, u wszystkich pacjentów wystąpiły zahamowanie wzrostu, niepełnosprawność związana z zaburzeniami neurologicznymi oraz spastyczność. U części pacjentów występowały dekompensacje metaboliczne. Jednakże autorzy zwracają uwagę na przypadek 2 pacjentów, u których zanotowano pogorszenie się choroby po zaprzestaniu leczenia oraz poprawę mobilności po ponownym rozpoczęciu terapii.

Należy zwrócić uwagę, iż w obu badaniach wystąpiły problemy ze stosowaniem się pacjentów do zaleceń dietetycznych.

Na podstawie wniosków autorów badań, obserwuje się, iż wcześniejsza diagnoza i stosowanie się do zaleceń dietetycznych (diety ubogiej w białko wraz z suplementacją EAA) prowadzi do lepszych wyników zdrowotnych w ARG1d: wyższy wzrost, mniejsze zaburzenia w poruszaniu się, lepszy poziom odżywienia oraz łagodniejsze zaburzenia rozwoju.

Jako ograniczenie analizy należy wskazać niską jakość badań oraz niewielkie grupy pacjentów (24 oraz 6). Odnaleziono publikacje opisujące jedynie 1 jednostkę chorobową, w ramach której może występować hiperamonemia – deficyt arginazy ARG1d. Ze względu na charakter badań oraz jednostki chorobowej nie uwzględniono grupy kontrolnej oraz pacjenci stosowali więcej niż jedną interwencję równocześnie. Żadna z publikacji nie przedstawiła analizy bezpieczeństwa EAA.

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

Obecnie w ramach importu docelowego śsspz EAA jest finansowany we wskazaniu hiperamonemia. Cena przedstawiona w zleceniu wynosi 855,13 zł za 1 opakowanie zbiorcze 30 saszetek (szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową).

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w raporcie OT.4211.34.2021, w 2020 roku sprowadzono suplement EAA w opakowaniu zbiorczym 50 saszetek, zamiast obecnie 30 saszetek (łącznie 40 opakowań). Szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową wynosiła 1 150,86 zł. Biorąc pod uwagę różnicę w cenie oraz inną liczbę saszetek w opakowaniu, obserwuje się 19% wzrost ceny za 1 saszetkę.

W okresie od stycznia do grudnia 2024 r. rozpatrzono pozytywnie 14 wniosków dla 6 pacjentów na 124 opakowania na łączną kwotę około 106 tys. zł. Jest to wzrost liczby sprowadzanych saszetek o 46% oraz całkowitej kwoty refundacji o 57% względem 2020 r.

Dodatkowo, z treści zlecenia wynika iż w ramach importu docelowego sprowadzono inne śsspz w tym wskazaniu: Arginine, Isoleucine, środki UCD, Citrulline, Lysine, Milupa Basic-P, Fruiti Vits, Leucine, MCT Oil, SOS.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Koszt opakowania EAA saszetki 12,5 g, opakowanie po 30 saszetek

Nazwa	Opakowanie	CH [PLN] *	CHB [PLN]	CD [PLN]	PO	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
EAA	30 saszetek	855,13	897,89	933,69	ryczałt	3,20	930,49
Źródło		Ministerstwo Zdrowia (raporty ZSMOPL)	Ustawa o refundacji: art. 2 pkt 5a (śsspz +5% VAT)**	Ustawa o refundacji: art. 7 ust. 4 i ust. 7	Ustawa o refundacji: art. 39 ust. 1, art. 6 ust. 2 pkt 2, art. 6 ust. 6		Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1, art. 15 ust. 9

* szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową (pismo znak PLD.45341.351.2025.2.KSz z dnia 16 kwietnia 2025 r.)

** zgodnie z Ustawą z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2024 r. poz. 361, z późn. zm.) – Załącznik 10. WYKAZ TOWARÓW I USŁUG OPODATKOWANYCH STAWKĄ PODATKU W WYSOKOŚCI 5%.

W celu oszacowania kosztów sprowadzania EAA w imporcie docelowym w kolejnym roku refundacji, przyjęto cenę wskazaną w zleceniu oraz założono, iż liczba opakowań się nie zmieni.

Tabela 2. Oszacowanie kosztów EAA w kolejnym roku refundacji

Nazwa	Opakowanie	Refundacja w 2024 r.		Oszacowanie kosztów na kolejny rok refundacji		
		Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba opakowań zbiorczych	Liczba opakowań zbiorczych*	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]	Całkowity koszt dla płatnika publicznego [PLN]
EAA	30 saszetek	6	124	124	930,49	115 381

* Liczbę opakowań w kolejnym roku refundacji oszacowano zakładając, że będzie ona identyczna jak w 2024 r.

6. Kluczowe informacje

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z 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 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania OT.4211.34.2021. Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA we wskazaniu hiperamonemia podlegał wcześniejszej ocenie Agencji w ramach importu docelowego w 2021 r., kiedy to uzyskał pozytywne opinie Rady Przejrzystości⁸ oraz Prezesa Agencji⁹. W 2013 r. oceniono EAA w zawężonym wskazaniu: hiperamonemia pierwotna. Środek EAA również wtedy uzyskał pozytywne opinie Rady Przejrzystości¹⁰ i Prezesa Agencji¹¹.

We wskazaniu hiperamonemia w 2024 r. sprowadzone były również: Arginine, Isoleucine, środki UCD, Citrulline, Lysine, Milupa Basic-P, Fruiti Vits, Leucine, MCT Oil, SOS.

Wytyczne kliniczne

Nie odnaleziono nowych wytycznych klinicznych opublikowanych po dacie odcięcia w raporcie OT.4211.34.2021. Poprzednio uwzględnione wytyczne kliniczne wskazywały na zasadność suplementacji EAA u osób z hiperamonemią w przypadku zbyt niskiej tolerancji na białka pochodzące z żywności. Stosowanie EAA powinno zapewnić od 20% do 30% całkowitego spożycia białka.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do przeglądu włączono 2 badania retrospektywne Vela-Amieva 2025 i Keshavan 2021 dotyczące pacjentów z deficytem arginazy (ARG1d) leczonych dietą z niską podażą białka (w tym EAA).

W publikacji Vela-Amieva 2025 uwzględniono pacjentów (n=24) z ARG1d zdiagnozowanych na podstawie badań przesiewowych noworodków (7/24, średni wiek diagnozy 26,7 dni) oraz w późniejszym okresie życia (17/24, średni wiek diagnozy 8,8 lat). Śmiertelność w badaniu wyniosła 16,6%. W momencie diagnozy podwyższony poziom argininy obserwowano u wszystkich pacjentów oraz amoniaku w przypadku 21/24. Dla pacjentów zdiagnozowanych w późniejszym okresie obserwowano zaburzenia chodu (100% pacjentów) oraz ogólne opóźnienie rozwoju (94%). Dla grupy NBS objawy związane ze zmienionym zachowaniem oraz opóźnienie rozwoju występowały u 57,1% pacjentów. Dietę z ograniczoną ilością białka wraz z suplementacją EAA stosowało 17/24 osób: u 11,8% (2/17) pacjentów określono stosowanie się do zaleceń jako dobre, 11,8% (2/17) jako standardowe i 76,4% (13/17) jako słabe. Odpowiedni wzrost dla wieku uzyskało 14,2% (2/14) pacjentów późno zdiagnozowanych oraz 66,7% (2/3) w grupie NBS w trakcie ostatniego pomiaru. W przypadku 4/17 pacjentów stosujących się do zaleceń żywieniowych na poziomie dobrym i standardowym obserwowano normalny wzrost (66,7% pacjentów NBS oraz 14,2% zdiagnozowanych później). Natomiast u wszystkich, którzy słabo przestrzegali zaleceń odnotowano zahamowany wzrost oraz u 4/13 poważne niedożywienie.

W retrospektywnym badaniu przedstawionym w publikacji Keshavan 2021 uczestniczyli pacjenci z ARG1d (n=6) zdiagnozowani w późniejszym okresie życia (średni wiek 8,8 lat). Zgon obserwowano u 2/6 osób z najwyższym zanotowanym stężeniem amoniaku podczas dekompensacji metabolicznej. U wszystkich pacjentów obserwowano znaczącą niepełnosprawność związaną z zaburzeniami neurologicznymi, spastycznością oraz zahamowanie wzrostu. Dobre stosowanie się do zaleceń dietetycznych obserwowano u 4/6 pacjentów, lecz trudności z ograniczeniem spożycia białka obserwowano w całej grupie. Pomimo stosowania się do zaleceń dietetycznych (dieta z niską podażą białka oraz EAA) u pacjentów obserwowano podwyższony poziom argininy, dekompensacje metaboliczne oraz niski poziom EAA we krwi. Na uwagę zasługuje przypadek 2 pacjentów, którzy przez 5 lat słabo stosowali się do zaleceń dietetycznych oraz terapii lekowej, co skutkowało znaczącym pogorszeniem się choroby. Po wznowieniu leczenia obserwowano u nich poprawę w zdolności poruszania się.

Na podstawie wniosków autorów badań, dane wskazują iż wcześniejsza diagnoza i stosowanie się do zaleceń dietetycznych (diety ubogiej w białko wraz z suplementacją EAA) prowadzi do lepszych wyników zdrowotnych

⁸https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/149/SRP/U_52_311_22112021_s_130_EAA%20Supplement_import_zacz_REOPTR.pdf (data dostępu: 22.09.2025 r.)

⁹https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/149/REK/2021_12_08_Rekomendacja_130_2021_%20EAA%20Supplement_egz_do_BIP.pdf (data dostępu: 22.09.2025 r.)

¹⁰https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/170/SRP/U_26_452_130916_stanowisko_193_EAA.pdf (data dostępu: 22.09.2025 r.)

¹¹https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/170/REK/RP_124_2013_EAA.pdf (data dostępu: 22.09.2025 r.)

w ARG1d: wyższy wzrost, mniejsze zaburzenia w poruszaniu się, lepszy poziom odżywienia oraz łagodniejsze zaburzenia rozwoju.

Jako ograniczenie analizy należy wskazać niską jakość badań oraz niewielkie grupy pacjentów (24 oraz 6). Odnaleziono publikacje opisujące jedynie 1 jednostkę chorobową, w ramach której może występować hiperamonemia – deficyt arginazy ARG1d. Ze względu na charakter badań oraz jednostki chorobowej nie uwzględniono grupy kontrolnej oraz pacjenci stosowali więcej niż jedną interwencję równocześnie. Żadna z publikacji nie przedstawiła analizy bezpieczeństwa EAA.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Śsspż EAA jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach importu docelowego we wskazaniu hiperamonemia.

Oszacowany wpływ na wydatki z perspektywy NFZ wyniesie ok. 115 tys.

Głównymi ograniczeniami przeprowadzonych oszacowań są założenia, iż liczba sprowadzanych opakowań oraz ceny pozostaną stałe. W porównaniu do danych z 2021 r. obserwuje się wzrost cen o 19% za saszetkę oraz liczby sprowadzanych saszetek o 46% przy tej samej liczbie pacjentów. Wiąże się to z całkowitym wzrostem refundacji o 57% względem 2021 r., kiedy to EAA był poprzednio oceniany.

7. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Vela-Amieva 2025 Vela-Amieva, M et al. "Arginase deficiency in Mexico: Insights from the experience of a metabolic reference center." *Molecular genetics and metabolism reports* vol. 44 101238. 27 Jun. 2025, doi:10.1016/j.ymgmr.2025.101238 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40678074/> (data dostępu: 23.09.2025 r.)
- Keshavan 2021 Keshavan, Nandaki et al. "Clinical status, biochemical profile and management of a single cohort of patients with arginase deficiency." *JIMD reports* vol. 63,2 123-130. 30 Dec. 2021, doi:10.1002/jmd2.12266 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35281666/> (data dostępu: 23.09.2025 r.)

Pozostałe publikacje

- ulotka EAA https://www.vitaflousa.com/sites/g/files/lpfasi266/files/2024-04/EAA_Supplement_datasheet_final.pdf
Suplement (data dostępu: 23.09.2025 r.)

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 17.09.2025 r., data odcięcia: 22.10.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	hyperammonemi*.ti,ab,kw.	6 192
2	hyperammonaemi*.ab,kw,ti.	918
3	exp acute hyperammonemia/	15
4	exp chronic hyperammonemia/	3
5	exp hyperornithinemia hyperammonemia homocitrullinuria syndrome/	136
6	exp hyperammonemia/	8 120
7	urea cycle.ab,kw,ti.	5 322
8	exp urea cycle disorder/	4 415
9	exp urea cycle/	5 273
10	N-Acetyl glutamate.ab,kw,ti.	69
11	NAGS.ab,kw,ti.	296
12	exp carbamoyl phosphate synthase/	1 396
13	exp carbamoyl phosphate synthetase I deficiency/	254
14	carbamoyl.ab,kw,ti.	4 069
15	carbamyl.ab,kw,ti.	664
16	phosphat*.ab,kw,ti.	539 808
17	14 or 15	4 719
18	16 and 17	1 614
19	synthase.ab,kw,ti.	196 243
20	10 or 18	1 671
21	19 and 20	347
22	CPS.ab,kw,ti.	20 669
23	ornithine.ab,kw,ti.	13 145
24	carbamoyltransferase.ab,kw,ti.	365
25	transcarbamylase.ab,kw,ti.	1 781
26	24 or 25	2 142
27	23 and 26	1 786
28	exp ornithine transcarbamylase deficiency/	1 200
29	OTC.ab,kw,ti.	10 563
30	argininosuccin*.ab,kw,ti.	1 800
31	lyase.ab,kw,ti.	18 556
32	synthetase.ab,kw,ti.	34 805
33	31 or 32	52 693
34	30 and 33	1 244
35	exp argininosuccinic aciduria/	425
36	exp citrullinemia type I/	60
37	exp citrullinemia/	1 319

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
38	exp citrullinemia type II/	167
39	citrullinemia.ab,kw,ti.	715
40	argininaemia.ab,kw,ti.	13
41	exp hyperargininemia/	408
42	Carbonic anhydrase VA.ab,kw,ti.	40
43	hyperornithinemia.ab,kw,ti.	175
44	homocitrullinuria.ab,kw,ti.	96
45	1 and 43 and 44	84
46	HHH.ab,kw,ti.	460
47	hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria.ab,kw,ti.	67
48	Reye.ab,kw,ti.	319
49	exp Reye syndrome/	1 182
50	7 or 9 or 11 or 12 or 21 or 22 or 27 or 29 or 34 or 42 or 48	40 954
51	disorde*.ab,kw,ti.	1 970 636
52	defici*.ab,kw,ti.	1 096 697
53	syndrom*.ab,kw,ti.	1 510 425
54	diseas*.ab,kw,ti.	6 619 097
55	51 or 52 or 53 or 54	9 294 434
56	exp essential amino acid/	306 478
57	EAA.ab,kw,ti.	3 046
58	amino aci*.ab,kw,ti.	484 650
59	essential.ab,kw,ti.	1 148 844
60	58 and 59	45 442
61	protein.ab,kw,ti.	3 313 772
62	free.ab,kw,ti.	1 612 343
63	restricted.ab,kw,ti.	283 710
64	62 or 63	1 879 993
65	61 and 64	235 450
66	diet*.ab,kw,ti.	837 372
67	therap*.ab,kw,ti.	5 168 645
68	supplemen*.ab,kw,ti.	552 536
69	exp dietary supplement/	30 292
70	66 or 67 or 68 or 69	6 231 566
71	56 or 57 or 60 or 65	566 280
72	70 and 71	135 679
73	50 and 55	13 145
74	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 8 or 13 or 28 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 45 or 46 or 47 or 49 or 73	23 091
75	72 and 74	1 611
76	limit 75 to (human and "remove medline records" and (english or polish) and yr="2021 - Current")	245

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 16.09.2025 r., data odcięcia: 22.10.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	hyperammonaemia*[Title/Abstract]	713
2	hyperammonemia*[Title/Abstract]	4 319
3	hyperammonemia[MeSH Terms]	2 139
4	Urea Cycle Disorders, Inborn[MeSH Terms]	2 171
5	urea cycle*[Title/Abstract]	4
6	N-Acetyl glutamate synthase[Title/Abstract]	12
7	NAGS[Title/Abstract]	216
8	carbamoyl phosphate synthase[Title/Abstract]	242
9	Carbamoyl-Phosphate Synthase (Ammonia)[MeSH Terms]	843
10	Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease[MeSH Terms]	136
11	Carbamoyl[Title/Abstract]	4 712
12	carbamy[Title/Abstract]	1 513
13	#11 or #12	6 197
14	phosphate[Title/Abstract]	306 219
15	#13 and #14	2 311
16	CPS	16 161
17	Ornithine Carbamoyltransferase[MeSH Terms]	2 277
18	Ornithine transcarbamylase[Title/Abstract]	1 619
19	Ornithine Carbamoyltransferase[Title/Abstract]	601
20	OTC[Title/Abstract]	7 183
21	Argininosuccinate[Title/Abstract]	1 546
22	lyase[Title/Abstract]	21 437
23	#21 and #22	637
24	argininosuccinate synthetase[MeSH Terms]	869
25	Citrullinemia type I[MeSH Terms]	392
26	Citrullinemia[Title/Abstract]	566
27	citrullinaemia[Title/Abstract]	112
28	Argininosuccinic Aciduria[MeSH Terms]	188
29	argininaemia[MeSH Terms]	215
30	Arginase[Title/Abstract]	8 226
31	Carbonic anhydrase VA[Title/Abstract]	33
32	Hyperornithinemia[Title/Abstract]	215
33	hyperammonemia[Title/Abstract]	4 305
34	homocitrullinuria[Title/Abstract]	128
35	Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria[Title/Abstract]	68
36	#32 and #33 and #34	97
37	HHH[Title/Abstract]	452
38	HHH syndrome [Supplementary Concept]	33
39	triple H[Title/Abstract]	182
40	synthase[Title/Abstract]	188 329
41	#15 or #21	3 744
42	#40 and #41	753

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
43	#37 or #39	629
44	deficien*[Title/Abstract]	648 552
45	syndrom*[Title/Abstract]	1 337 915
46	diseas*[Title/Abstract]	5 543 491
47	disorde*[Title/Abstract]	1 672 115
48	#44 or #45 or #46 or #47	7 886 802
49	Reye syndrome[Title/Abstract]	439
50	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #23 or #24 or #30 or #31 or #37 or #39 or #42 or #43 or #49	40 517
51	#48 and #50	11 225
52	#1 or #2 or #3 or #4 or #10 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #35 or #36 or #38 or #49 or #51	1 622
53	EAA[Title/Abstract]	322
54	essential[Title/Abstract]	1 037 540
55	amino acid[Title/Abstract]	406 013
56	#54 and #55	32 724
57	Amino Acids, Essential[MeSH]	236 991
58	protein[Title/Abstract]	3 211 163
59	free[Title/Abstract]	1 443 512
60	restricted[Title/Abstract]	272 717
61	#59 or #60	1 702 261
62	#58 and #61	233 428
63	diet*[Title/Abstract]	781 775
64	therap*[Title/Abstract]	4 156 306
65	supplement*[Title/Abstract]	489 606
66	#53 or #56 or #57	267 205
67	#63 or #64 or #65	5 162 658
68	#63 or #64	4 849 179
69	#62 and #68	44 308
70	#66 and #67	40 762
71	#60 or #70	312
72	#52 and #71	773
73	#72 and (2021/10/23:2025/9/16[pdat])	145
74	#73 and (english[Filter] or polish[Filter])	144
75	#74 and (humans[Filter])	84

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 16.09.2025 r., data odcięcia 22.10.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(hyperammonaemi*):ti,ab,kw	28
#2	(hyperammonemi*):ti,ab,kw	193
#3	MeSH descriptor: [Hyperammonemia] explode all trees	37
#4	MeSH descriptor: [Urea Cycle Disorders, Inborn] explode all trees	36
#5	(urea cycle*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	433
#6	(N-Acetyl glutamate):ti,ab,kw	98

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	(NAGS):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	421
#8	MeSH descriptor: [Carbamoyl-Phosphate Synthase (Ammonia)] explode all trees	1
#9	MeSH descriptor: [Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease] explode all trees	1
#10	(carbamoyl):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	45
#11	(carbamy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	64
#12	phosphatase	7 917
#13	#10 or #11	99
#14	#12 and #13	2
#15	(synthase):ti,ab,kw	2 913
#16	#6 or #14	100
#17	#16 and #15	1
#18	(CPS):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 366
#19	(ornithine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	542
#20	(carbamoyltransferase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#21	(transcarbamylase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
#22	#20 or #21	27
#23	#19 and #22	24
#24	(OTC):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	675
#25	MeSH descriptor: [Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease] explode all trees	10
#26	(Argininosuccin*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32
#27	(lyas*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	250
#28	(synthetas*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	548
#29	#27 or #28	792
#30	#26 and #29	21
#31	(aciduria):ti,ab,kw	40
#32	#26 and #31	6
#33	(citrullinemia):ti,ab,kw	5
#34	(citrullinaemia):ti,ab,kw	-
#35	MeSH descriptor: [Citrullinemia] explode all trees	1
#36	(argininaemia):ti,ab,kw	1
#37	(Carbonic anhydrase VA):ti,ab,kw	4
#38	(Hyperornithinemia):ti,ab,kw	-
#39	(hyperammonemia):ti,ab,kw	186
#40	(homocitrullinuria):ti,ab,kw	-
#41	(hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria):ti,ab,kw	-
#42	#38 and #39 and #40	-
#43	(HHH):ti,ab,kw	23
#44	(triple H):ti,ab,kw	2 924
#45	MeSH descriptor: [Reye Syndrome] explode all trees	2
#46	Reye syndrom*	48
#47	#5 or #7 or #8 or #17 or #18 or #23 or #24 or #30 or #37	2 910
#48	(disorde*):ti,ab,kw	225 674
#49	(defici*):ti,ab,kw	60 318

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#50	(syndrom*):ti,ab,kw	134 345
#51	(diseas*):ti,ab,kw	590 161
#52	#48 or #49 or #50 or #51	836 868
#53	#47 and #52	1 332
#54	MeSH descriptor: [Amino Acids, Essential] explode all trees	6 474
#55	(amino acid*):ti,ab,kw	12 147
#56	(essential):ti,ab,kw	32 992
#57	#55 and #56	1 377
#58	(EAA):ti,ab,kw	361
#59	(protein):ti,ab,kw	104 734
#60	(free):ti,ab,kw	141 283
#61	(restricted):ti,ab,kw	15 713
#62	#60 or #61	155 002
#63	#59 and #62	14 454
#64	(diet*):ti,ab,kw	123 280
#65	MeSH descriptor: [Diet] explode all trees	26 138
#66	(therap*):ti,ab,kw	1 025 837
#67	(supplemen*):ti,ab,kw	93 262
#68	MeSH descriptor: [Dietary Supplements] explode all trees	19 489
#69	#64 or #65 or #66 or #67 or #68	1 128 606
#70	#54 or #57 or #58 or #63	21 652
#71	#69 and #70	17 819
#72	#1 or #2 or #3 or #4 or #9 or #25 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #41 or #42 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #53	4 920
#73	#71 and #72	141
#74	#73 with Cochrane Library publication date Between Oct 2021 and Sep 2025	69