



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**HCU Anamix Infant, HCU Anamix
Junior, HCU Cooler, HCU Express, HCU
gel, HCU Lophlex, HCU Lophlex LQ,**

**we wskazaniach:
homocystynuria, deficyt hydrolazy S-
adenozylhomocysteiny, deficyt
adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III)**

**Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację**

Nr: OT.4211.12.2025

(Aneks do opracowania nr: OT.4211.1.2022)

Data ukończenia: 25 czerwca 2025 r.

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), 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – 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) i art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

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

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz skrótów

AAM	mieszanka aminokwasów bez metioniny (ang. methionine-free amino acid mixture)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHCY	adenosylhomocysteinase
AD	autosomalne dominujące
AR	autosomalne recesywne
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CK	kinaza kreatynowa (ang. creatine kinase)
E-HOD	The European network and registry for Homocystinurias and methylation Defects
IMiD	Instytutu Matki i Dziecka
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
Hcy	homocysteina
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 r., poz. 686 z późn.zm.)
K-M	krzywa Kaplana-Meiera
MAT	adenozylotransferaza metioninowa I/III (ang. methionine adenosyltransferase I/III)
m. c.	masa ciała
Met	metionina
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBS	testy przesiewowe noworodków (ang. newborn screening)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NR	pacjenci bez odpowiedzi (ang. non-responders)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
SAM	S-adenozylometionina (ang. S-adenosylmethionine)
SAH	S-adenozylhomocysteiny (ang. S-adenosylhomocysteine)
SAHH	hydrolaza S-adenozylhomocysteiny (ang. S-adenosylhomocysteine hydrolase)
PR	pacjenci z częściową odpowiedzią (ang. partial responders)
RWD	real-world evidence
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
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
tHcy	całkowite stężenie homocysteiny we krwi (ang. plasma total homocysteine)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie i wcześniejsze oceny	6
2.2. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	7
3. Problem zdrowotny	8
4. Opinie ekspertów klinicznych	10
5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	14
7. Wskazanie dowodów naukowych	15
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	15
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	15
7.2.1. Opis badań włączonych do analizy	15
7.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu	16
7.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	20
7.4. Podsumowanie dowodów naukowych	21
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	23
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	23
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	24
9. Kluczowe informacje i wnioski	26
10. Źródła	30
11. Załączniki	32
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	32
11.2. Diagram selekcji publikacji	36

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)
i znak pisma zlecającego

09.05.2025 r.
PLD.45341.463.2025.1.KB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

produkt leczniczy: HCU Anamix Infant, HCU Anamix Junior, HCU Cooler, HCU Express, HCU gel, HCU Lophlex, HCU Lophlex LQ, we wskazaniach: homocystynuria, deficyt hydrolazy S-adenozylhomocysteiny, deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III), sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2023 r. poz. 1448, 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. z 2024 r. 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

Analizowana technologia medyczna:

- HCU Anamix Infant, HCU Anamix Junior, HCU Cooler, HCU Express, HCU gel, HCU Lophlex, HCU Lophlex LQ

Do finansowania we wskazaniach:

homocystynuria, deficyt hydrolazy S-adenozylhomocysteiny, deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III).

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie i wcześniejsze oceny

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 nr OT.4211.1.2022³. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego HCU Anamix Junior, HCU Anamix Infant, HCU Cooler, HCU Express, HCU Lophlex LQ, HCU gel (poprzednio dodatkowo oceniany był HCU-LV) we wskazaniu homocystynuria podlegały wcześniejszej ocenie Agencji w ramach importu docelowego w 2022 r., kiedy to uzyskały pozytywną ocenę Rady Przejrzystości⁴ oraz Prezesa Agencji⁵. W 2013 r. oceniany był HCU Express we wskazaniu homocystynuria, kiedy to uzyskał pozytywną ocenę Rady Przejrzystości⁶ i Prezesa Agencji⁷.

We wskazaniu homocystynuria sprowadzane są również Milupa Hom 2 Prima i Milupa Hom 2 Secunda.

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;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/001/RPT/1_RPT_OT.4211.1.2022_HCU_02032022_BIP.pdf (data dostępu: 23.06.2025 r.)

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/001/SRP/U_10_57_s_19_HCU_import_zacz.pdf (data dostępu: 23.06.2025 r.)

⁵ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/001/REK/2022_03_18_BP_Rekomendacja_nr_20_2021_HCU_BIP.pdf (data dostępu: 23.06.2025 r.)

⁶ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/184/SRP/U_8_103_140225_stanowisko_66_HCU_Express_15_import.pdf pdf (data dostępu: 23.06.2025 r.)

⁷ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/184/REK/RP_57_2014_HCU_Express%2015.pdf (data dostępu: 23.06.2025 r.)

2.2. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45341.463.2025.1.KB z dnia 9 maja 2025 r. dołączono informacje, iż w 2024 r. sprowadzane były produkty:

HCU Anamix Infant: 831,46 zł / 400 g

HCU Anamix Junior: 3766,40 zł / 30 x 36 g

HCU Cooler 10: 2270,28 zł / 30 x 87 ml

HCU Cooler 15: 3649,46 zł / 30 x 130 ml

HCU Cooler 20: 4805,11 zł / 30 x 174 ml

HCU Express 15: 4874,46 zł / 30 x 25 g

HCU Express 20: 5083,74 zł / 30 x 34 g

HCU gel: 1699,49 zł / 30 x 24 g

HCU Lophlex: 3741,54 zł / 30 x 29 g

HCU Lophlex LQ 10: 5029,20 zł / 60 x 62,5 ml

HCU Lophlex LQ 20: 5307,67 zł / 30 x 125 ml

przy czym wszystkie produkty były stosowane we wskazaniu homocystynuria, we wskazaniu deficyt hydrolazy S- adenozylohomocysteiny 1 pacjent stosował wyłącznie produkt HCU Anamix Infant, natomiast we wskazaniu deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III) 1 pacjent stosował wyłącznie produkt HCU gel.

Dodatkowo, obecnie refundowany w ramach importu docelowego sprowadzane są produkty Milupa HOM 2 Prima/Secunda we wskazaniu: homocystynuria. W przypadku deficytu hydrolazy S-adenozylhomocysteiny oraz deficytu adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III) nie są sprowadzane żadne inne produkty w ramach importu docelowego.

3. Problem zdrowotny

Problem zdrowotny dla homocystynurii przedstawiono w raporcie OT.4211.1.2022. Poniżej przedstawiono opis problemu zdrowotnego dla jednostek chorobowych nieuwzględnionych we wcześniejszych opracowaniach.

Deficyt hydrolazy S-adenosylhomocysteiny (ang. S-adenosylhomocysteine hydrolase, SAHH) (ICD10: E72.1 – zaburzenia przemian aminokwasów zawierających siarkę)

Definicja

Deficyt SAHH jest rzadką dziedziczną chorobą metaboliczną, uderzającą w wiele układów, charakteryzującą się klinicznie zmiennym spektrum nasilenia, obejmującym przede wszystkim opóźnienie psychomotoryczne, miopatię i zaburzenia czynności wątroby. Najczęściej objawia się w okresie niemowlęcym, ale możliwe jest również wystąpienie objawów w okresie prenatalnym lub dorosłości. Często obserwuje się hipermetioninemię, jednak dopiero po skończeniu niemowlęstwa. Do 2021 r. opisano 15 przypadków choroby.

Źródło: Orphanet S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency

Rozpoznanie i obraz kliniczny

Wstępna diagnoza jest możliwa na podstawie objawów klinicznych, po czym należy wykonać testy genetyczne w celu potwierdzenia mutacji w *AHCY*. Możliwe jest również przeprowadzenie oceny aktywności enzymatycznej SAHH.

W niemowlęctwie choroba objawia się poprzez opóźnienie rozwoju i obniżenie napięcia mięśniowego związanego z miopatią wraz z podwyższonym poziomem kinazy kreatyny (ang. creatine kinase, CK). Możliwe jest także występowanie hipomielinizacji, zaburzeń krzepnięcia i hepatopatii. Często występują mikrocefalia, zez i zmiany w zachowaniu. Ciężkie przypadki mogą objawiać się w okresie prenatalnym wodniakiem płodu, wrodzonymi wadami mózgu, niezdolnością wątroby do produkcji białek, niewydolnością oddechową spowodowaną osłabieniem mięśni oraz śmiercią. Pod względem biochemicznym choroba cechuje się zwiększonym stężeniem w surowicy S-adenosylhomocysteiny (SAH lub AdoHyc) i S-adenosylometioniny (SAM lub AdoMet) wraz z prawidłowym lub bliskim normy stężeniem całkowitej homocysteiny i czasem hipermetioninemią, choć ta ostatnia występuje przeważnie w późniejszym okresie. Najlepszym markerem choroby jest podwyższony poziom SAM i SAH w połączeniu z normalnym wynikiem całkowitej homocysteiny we krwi.

Źródło: Orphanet S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency, Huang 2022

Epidemiologia

Dotychczas opisano 16 przypadków deficytu SAHH (Huang 2022).

Źródło: Huang 2022

Leczenie

Obecnie leczenie skupia się na stosowaniu diety ubogiej w metioninę za pomocą stosowania mieszanki aminokwasów pozbawionych metioniny. W wyniku terapii obserwuje się zmniejszenie, a czasem nawet normalizację poziomów SAM i SAH. Obserwowano korzyści z suplementacji fosfatydylocholiny, kreatyny i cysteiny. W 1 przypadku obserwowano poprawę po przeszczepieniu wątroby.

Źródło: Orphanet S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency

Rokowanie

W najcięższych przypadkach deficyt SAHH może prowadzić do śmierci w okresie noworodkowym. Najczęściej wpływa na rozwój neurologiczny oraz zdolność poruszania się. Choć choroba ta ma zazwyczaj ciężki przebieg i prowadzi do zaburzeń rozwoju, to może również przebiegać łagodnie lub bezobjawowo (opisano 1 przypadek). Łagodniejszy fenotyp charakteryzuje się późniejszym początkiem choroby, mniejszym osłabieniem i łagodniejszym opóźnieniem rozwoju. U jednego albo dwóch pacjentów stwierdzono raka wątrobowokomórkowego. Brakuje długookresowych danych obserwacyjnych.

Deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III (ang. methionine adenosyltransferase I/III deficiency, MAT I/III) (ICD10: E72.1 – zaburzenia przemian aminokwasów zawierających siarkę)

Definicja

Deficyt MAT I/III to wrodzone zaburzenia metabolizmu spowodowane mutacjami w *MAT1A*, prowadzące do trwałej hipermetioninemii. Choroba ta jest najczęstszą przyczyną hipermetioninemii wykrywanej w wyniku badań przesiewowych noworodków. Większość mutacji heterozygotycznych prowadzi do powstania choroby

bezobjawowej, w przeciwieństwie do homozygotycznych i złożonych heterozygot, które przeważnie skutkują ciężkimi objawami neurologicznymi. MAT I/III katalizuje powstawanie S-adenozylometioniny z Met i ATP.

Źródło: Hübner 2022

Rozpoznanie i obraz kliniczny

Deficyt MAT I/III jest często wykrywany przy okazji testów przesiewowych na homocystynurię u noworodków; pacjenci przejawiają hipermetioninemię. Wstępna diagnoza przeprowadzana jest na podstawie podwyższonego poziomu Met przy prawidłowym stężeniu homocysteiny. Zaleca się przeprowadzić testy genetyczne w celu potwierdzenia choroby. MAT I/III jest ekspresowany jedynie w wątrobie, dlatego nie przeprowadza się rutynowo testów aktywności enzymatycznej.

Choroba wykazuje dużą zmienność pomiędzy osobami. W przypadku pacjentów z wysokim stężeniem Met, obserwuje się nieprawidłowości ośrodkowego układu nerwowego, jednak u około połowy nie ma żadnych objawów klinicznych. Często raportowane objawy neurologiczne to: demielinacja mózgu, ból głowy, oczopląs, adiadochokineza, wzmożone odruchy ścięgniste, zmiany w istocie białej. Niektórzy pacjenci mogą mieć nieświeży oddech lub silny zapach moczu i potu.

Źródło: Furujo 2018, Konsensus 2017

Epidemiologia

Częstość występowania deficytu MAT I/III waha się od około 1:30 000-120 000. Według badania Hübner 2022, do czasu publikacji opisano ponad 70 przypadków.

Źródło: Couce 2008, Hübner 2022, Tong 2023

Leczenie

Najczęściej zaleca się dietę ubogą w metioninę u pacjentów ze stężeniem Met w surowicy wyższych niż 500-800 μM (zależnie od źródeł). Możliwa jest również suplementacja SAM lub witaminą B6.

Źródło: Chien 2015, Konsensus 2017

Rokowanie

W późniejszym okresie choroba może prowadzić do opóźnienia w rozwoju i zaburzeń poruszania się.

Źródło: Tong 2023

4. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinię jednego eksperta klinicznego. Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Tabela 1. Opinia eksperta klinicznego

Pytanie		dr hab. n. med. Jolanta Zofia Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	
Epidemiologia			
Homocystynuria	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego	Źródło
	< 18 r.ż. w IMID: 8 klasycznych Częstość zachorowań szacowana na 1:1800 to 1:900,000 ≥ 18 r.ż. w IMID: 10 klasycznych	100%	Szacunki własne Morris AA, et. al., Chapman KA. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2017 Jan;40(1):49-74. doi: 10.1007/s10545-016-9979-0. Epub 2016 Oct 24.
Deficyt hydrolazy S-adenozylhomocysteiny	-		
Deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III)	W IMID: 1 na leczeniu Kilku bez leczenia	100%, którzy wymagają	-
Technologie opcjonalne			
Homocystynuria	- FSMP serii Milupa HOM (Infants, Prima, Secunda, Advanta) Nutricia – Różnice w wartości odżywczej - XMET Maxamum - Różnice w wartości odżywczej, od 8 rż		
Deficyt hydrolazy S-adenozylhomocysteiny	-		
Deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III)	- FSMP serii Milupa HOM (Infants, Prima, Secunda, Advanta) Nutricia – Różnice w wartości odżywczej - XMET Maxamum - Różnice w wartości odżywczej, od 8 rż		
Dodatkowe pytania			
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Brak bezpośredniej dostępności śssp – brak rejestracji w Polsce, co znacznie utrudnia niezwłocznego rekomendowanego postępowania dietetycznego – dietę z ograniczeniem metioniny. Brak porad dietetycznych realizowanych w ramach NFZ gwarantowanych pacjentom z wwm. Brak możliwości wyboru preparatu przy złej tolerancji danego preparatu. Wysoka cena certyfikowanej żywności o niskiej zawartości białka.		
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Skrócenie czasu realizacji wniosków na import docelowy. Zapewnienie ciągłości realizacji wniosku. Wprowadzenie porad dietetycznych do koszyka świadczeń gwarantowanych, wymóg zatrudniania dietetyka w placówkach zajmujących się chorobami rzadkimi, w tym przede wszystkim wrodzonymi wadami metabolizmu.		
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Terminy procedury wniosków na import docelowy są niezwykle długie, co może powodować znaczne opóźnienia w rozpoczęciu leczenia dietetycznego, np. w przypadku niemowląt, u których należałoby włączyć preparat już w pierwszych dniach życia. Zagrożenia przerwania ciągłości stosowania śssp – oczekiwanie na opinie potwierdzające zasadność stosowanie u pacjenta leczonego już daną terapią. Brak możliwości wyboru preparatu przy złej tolerancji danego preparatu.		

Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć /niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją w ramach importu docelowego ocenianej technologii?	Stosowanie preparatu w sytuacjach braku ewidentnych wskazań np. w przypadku deficytu MAT I/III. Jednak należy zaznaczyć, że jeśli pacjent objęty jest opieką zespołu terapeutycznego, w skład którego wchodzi dietetyk, ryzyko nadużyć czy niewłaściwego zastosowania jest znikome, ponieważ postępowanie dietetyczne jest na bieżąco monitorowane i dostosowywane do stanu klinicznego pacjenta.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Pacjenci z def. MAT I/III, u których niemożliwa jest dobra kontrola stanu klinicznego tylko przy stosowaniu diety o kontrolowanej ilości białka naturalnego.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Pacjenci ze złą tolerancją preparatu. Pacjenci, których stan kliniczny pozwala na realizację diety o kontrolowanej zawartości białka naturalnego.

Dodatkowo, na pytanie dotyczące dawkowania ocenianych produktów dr hab. n. med. Jolanta Zofia Sykut-Cegielska wskazała, iż jest ono „Planowane indywidualnie według tolerancji i wyników biochemicznych, zmienia się w każdym roku w zależności od masy ciała i wyników biochemicznych”.

5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w ocenianym wskazaniu w dniach 17.06.2025 r. przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Dietetyki (PTD), <https://ptd.org.pl/>
- Polskie Towarzystwo Żywności Klinicznej Dzieci (PTDK), <http://www.ptzkd.org/new/>
- European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), <http://www.espghan.org/>
- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>
- European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects (E-HOD), <https://www.e-hod.org/>
- British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG), <http://www.bimdg.org.uk/site/index.asp>
- Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI), <https://gmdi.org/>
- American Society for parenteral and enteral nutrition (ASPEN), <https://nutritioncare.org/>
- Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM), <https://www.ssiem.org/>

Do analizy włączano wytyczne opublikowane po dacie wyszukiwania w raporcie OT.4211.1.2022 tj. 23 lutego 2022 r. dla wskazania homocystynuria oraz bez daty odcięcia dla deficytu MAT I/III oraz deficytu SAHH (wskazania nieoceniane wcześniej). Dodatkowo, przeprowadzono wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji. Wykorzystano hasła deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III, methionine adenosyltransferase I/III deficiency, MAT I/III deficiency, deficyt hydrolazy S- adenozylohomocysteiny, S- adenosylhomocysteine hydrolase deficiency, SAHH deficiency, homocystynuria, homocystinuria, cystathionine-beta synthase deficiency, methylation disorders wraz z wytyczne, rekomendacje, guidelines, recommendation, consensus statement, position statement.

Nie odnaleziono nowych wytycznych dotyczących postępowania w homocystynurii, natomiast włączono 2 wytyczne dotyczące leczenia deficytu MAT I/III oraz deficytu SAHH: międzynarodowe dokumenty Konsensus 2015 i Konsensus 2017. W obu dokumentach wskazuje się na stosowanie diety ubogiej w metioninę w przypadku deficytu MAT I/III. Autorzy Konsensusu 2017 doprecyzowują, iż dieta powinna być stosowana w przypadku wszystkich pacjentów, u których stężenie metioniny (Met) we krwi wynosi powyżej 800 μM oraz u pacjentów objawowych z poziomem Met wyższym niż 600 μM . Celem leczenia jest uzyskanie stężenia Met poniżej 500- 600 μM . W wytycznych Konsensus 2015 zaproponowano kwalifikację do leczenia ze względu na homo- lub heterozygotyczność mutacji w *MAT1A*: zaleca się leczenie u homozygot lub złożonych heterozygot. Podejścia te nie są całkowicie rozbieżne, gdyż w literaturze można znaleźć informację, że to właśnie pacjenci z mutacjami złożonymi heterozygotycznymi i homozygotycznymi najczęściej mają wyższe stężenie Met we krwi⁸. W obu dokumentach znajdują się również zalecenia mówiące o rozważeniu suplementacji SAM (S- adenozylometioniną). Dla wskazania deficyt SAHH autorzy Konsensusu 2017 zalecają stosowanie diety ubogiej w metioninę, wskazując konkretnie na możliwość podania mieszanki aminokwasów bez metioniny. Wspomina się również o możliwości przeszczepienia wątroby lub podawania fosfatydylocholiny, kreatyny i cysteiny. W wytycznych Konsensus 2015 zamieszczono informację, iż na dzień publikacji wytycznych brak jest wystarczających dowodów na wydanie rekomendacji.

W poprzednim opracowaniu dotyczącym homocystynurii autorzy włączonych wytycznych sugerowali stosowanie diety ubogiej w metioninę oraz substytutów białka zawierających mieszankę L-aminokwasów z dodatkiem minerałów.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

⁸ W publikacji Tong 2023 przedstawiono wyniki dla pacjentów w podziale na mutacje autosomalne recesywne i dominujące, z czego w grupie autosomalnie recesywnej (z wyższym poziomem Met) 16 z 20 pacjentów było heterozygotami złożonymi. Dodatkowo, opisano jedynie 3 przypadki pacjentów homozygotycznych, z czego 2 miało poziom Met ponad 900 μM .

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Konsensus 2017 (Międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> E-HOD, European Union – Health Program	Wytyczne dotyczą diagnozy i postępowania w dziedzicznych chorobach zaburzeń metylacji <u>Deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III)</u> U pacjentów ze stężeniem metioniny powyżej 800 µM (również bezobjawowych), zaleca się dieta ubogą w metioninę, mając na celu uzyskanie stężenia 500-600 µM (stopień zalecenia D). W przypadku pacjentów objawowych ze stężeniem metioniny 600-800 µM, zaleca się dieta ubogą w metioninę oraz uzyskanie stężenia 500-600 µM (stopień zalecenia D). W przypadku stężenia metioniny poniżej 500-600 µM, nie zaleca się aktywnego leczenia (stopień zalecenia D). Możliwe jest rozważenie suplementacji SAM (S-adenozylometionina) (stopień zalecenia D). W przypadku pojawienia się objawów w trakcie stosowania diety z ograniczoną ilością metioniny, należy rozważyć suplementację SAM (stopień zalecenia C). <u>Deficyt hydrolazy S-adenozylhomocysteiny</u> Zaleca się dieta ubogą w metioninę. Może wystąpić konieczność podania mieszanki aminokwasów bez metioniny (stopień zalecenia C). Teoretycznie, wydaje się, że podanie fosfatydylocholiny, kreatyny i cysteiny może być korzystne, jednak nie ma dowodów na poprawę objawów klinicznych. Przeszczepienie wątroby wiązało się z poprawą objawów klinicznych, jak również proporcji stężenia SAM/AdoHcy (S-adenozylhomocysteiny), normalizacji metioniny we krwi, SAM i wskaźników zwiększonej transmetylacji (opisano pojedynczy przypadek). Potrzeba dłuższego okresu obserwacji w celu oceny skuteczności i ustanowienia wskazań do przeszczepienia wątroby (stopień zalecenia C). <u>Ocenę przeprowadzono według zaleceń grupy SIGN.</u> Stopień A: co najmniej 1 meta-analiza, przegląd systematyczny lub RCT oceniony jako 1++ bezpośrednio odnoszący się do populacji docelowej. Stopień B: zbiór dowodów składający się w większości z badań ocenianych jako 1+ bezpośrednio odnoszący się do populacji docelowej i wykazujący ogólnie spójne wyniki. Stopień C: zbiór dowodów składających się w większości z badań ocenianych jako 2+ bezpośrednio odnoszący się do populacji docelowej i wykazujący ogólnie spójne wyniki LUB ekstrapolacja wyników z badań 2++. Stopień D: dowody z badań ocenianych jako 3 lub 4 LUB ekstrapolacja wyników z badań 2+. Dobra praktyka kliniczna: zalecenia na podstawie praktyki klinicznej grupy uczestniczącej w przygotowaniu wytycznych. <u>Poziomy dowódów:</u> 1++: wysokiej jakości meta-analizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z niskim prawdopodobieństwem stronniczości. 1+: dobrze przeprowadzone meta-analizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim prawdopodobieństwem stronniczości. 1-: meta-analizy, przeglądy systematyczne lub RCT z wysokim prawdopodobieństwem stronniczości. 2++: wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne albo kohortowe z bardzo niskim prawdopodobieństwem czynników zakłócających lub stronniczości i wysokim prawdopodobieństwem na związek przyczynowo-skutkowy. 2+: dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim prawdopodobieństwem czynników zakłócających lub stronniczości i umiarkowanym prawdopodobieństwem na związek przyczynowo-skutkowy. 2-: badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim prawdopodobieństwem czynników zakłócających lub stronniczości i znaczącym prawdopodobieństwem na brak związku przyczynowo-skutkowego. 3: badania nieanalityczne: opisy przypadków, serie przypadków. 4: opinie ekspertów.
Konsensus 2015 (Międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> European Union – Health Program	Wytyczne dotyczą badań przesiewowych w homocystynuriach i chorobach zaburzeń metylacji <u>Deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III)</u> W przypadku pacjentów heterozygotycznych nie jest konieczne stosowanie leczenia. W przypadku homozygot lub złożonych heterozygot można rozważyć leczenie dieta ubogą w metioninę lub suplementację SAM. <u>Deficyt hydrolazy S-adenozylhomocysteiny</u> Obecnie, nie jest możliwe wydanie zaleceń dotyczących postępowania w przypadku deficytu SAHH ze względu na brak wystarczających dowodów. Nie podano siły zaleceń.

Skróty: MAT – adenozylotransferaza metioninowa (ang. methionine adenosyltransferase); SAHH – hydrolaza S- adenozylohomocysteiny (ang. S-adenosylhomocysteine hydrolase); SAM – S-adenozylometionina.

6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W raporcie z 2022 r. uwzględniono australijskie rekomendacje refundacyjne PBAC dla produktów HCU Anamix Infant, HCU Anamix Junior, HCU Cooler, HCU Loplex, HCU Express. ŚSSPZ uzyskały pozytywne rekomendacje. W ramach obecnego opracowania nie przeprowadzono aktualizacji rekomendacji refundacyjnych w homocystynurii.

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego HCU Anamix Infant, HCU Anamix Junior, HCU Cooler, HCU Express, HCU gel, HCU Lophlex, HCU Lophlex LQ w deficycie hydrolazy S-adenozylhomocysteiny lub deficycie adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i instytucji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24 czerwca 2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: HCU Anamix Infant, HCU Anamix Junior, HCU Cooler, HCU Express, HCU gel, HCU Lophlex, HCU Lophlex LQ. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dla wskazań deficyt hydrolazy S-adenozylhomocysteiny lub deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III).

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianego produktu leczniczego przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase (przez OVID) oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 4 czerwca 2025 r. Jako datę odcięcia dla homocystynurii przyjęto dzień 22.02.2022 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4211.1.2022. Dla dwóch nieocenianych wcześniej wskazań: deficyt hydrolazy S-adenozylhomocysteiny (ang. S-Adenosylhomocysteine hydrolase deficiency, SAHH), deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III (ang. methionine adenosyltransferase deficiency I/III, MAT I/III) nie zastosowano daty odcięcia. Użyte strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz zostały przedstawione w rozdziale 11.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Kryteria włączenia badań do przeglądu

Kategoria	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
Populacja	Pacjenci z homocystynurią, deficytem hydrolazy S-adenozylhomocysteiny lub deficytem adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III)	Inne jednostki chorobowe.
Interwencja	Dieta uboga w metioninę.	Brak spełnienia kryteriów włączenia.
Komparator	Nie ograniczano.	Brak.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w analizowanych wskazaniach.	Inne punkty końcowe, np. dotyczące farmakodynamiki i farmakokinetyki, ocena cech klinicznych populacji.
Typ badań	Badania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne; • badania z grupą kontrolną; • badania jednoramienne; • analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu; • badania retrospektywne; • opisy przypadków. Badania wtórne: • przeglądy systematyczne/metaanalizy; • przeglądy niesystematyczne.	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji.
Inne	Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, publikacje pełnotekstowe.	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

7.2.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych, odnaleziono i włączono do analizy 11 publikacji.

Publikacje dotyczące terapii dietą ubogą w metioninę u pacjentów z deficytem MAT I/III:

- Chien 2005 – opis 17 przypadków z hipermetioninemią, z czego 16 osób chorowało na deficyt MAT I/III oraz 1 homocystynurię. Wymienia się konkretnie stosowanie mieszanek o obniżonej zawartości metioniny;
- Chien 2015 – przegląd niesystematyczny 64 przypadków z deficytem MAT I/III, z czego 32 pacjentów wykazywało nieprawidłowości w OUN. Do badania włączano homozygoty, heterozygoty złożone *MAT1A* oraz pacjentów wykazujących deficyt MAT w wątrobie;
- Hübner 2022 – opis 1 przypadku z deficytem MAT I/III;
- Mu 2024 – opis 8 przypadków z deficytem MAT I/III;
- Zhang 2020 – opis 5 przypadków z deficytem MAT I/III;
- Tong 2023 – opis 35 przypadków z deficytem MAT I/III.

Publikacje dotyczące terapii dietą ubogą w metioninę u pacjentów z deficytem SAHH:

- Huang 2022 – opis 1 przypadku z deficytem SAHH z przeglądem niesystematycznym obejmującym 16 przypadków, z czego 9 stosowało dietę ubogą w metioninę;

Publikacje dotyczące terapii dietą ubogą w metioninę u pacjentów z homocystynurią:

- Morris 2024 – analiza 311 przypadków pacjentów z homocystynurią pod kątem stosowania się do zaleceń z wytycznych oraz występowania choroby zakrzepowo-zatorowej i zwichnięcia soczewki.

Odnalezione publikacje Barić 2022 oraz Grubbs 2010 opisujące pacjentów z deficytem SAHH zostały uwzględnione w przeglądzie niesystematycznym Huang 2022, podobnie publikacja Hirabayashi 2013 opisująca pacjentów z deficytem MAT I/III została uwzględniona w przeglądzie Chien 2015, zatem odstąpiono od ich przedstawienia w niniejszym opracowaniu.

Należy zwrócić uwagę, iż w żadnej z przedstawionych publikacji nie wymieniono z nazwy śsspż wskazanych w zleceniu; w 8 na 11 publikacjach bezpośrednio wskazano, iż u pacjentów stosowano specjalne mieszanki aminokwasów pozbawione metioniny, natomiast w pozostałych 3 nie jest jasne co stanowiło dietę ubogą w metioninę.

7.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo wyniki badań włączonych do przeglądu.

Tabela 4. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Wyniki
Deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III (deficyt MAT I/III)		
Chien 2005 <u>Źródło finansowania:</u> <i>National Taiwan University Hospital</i> <u>Konflikt interesów</u> <i>Nie odnaleziono informacji</i>	Opis 17 pacjentów z hipermetioninemią, z czego 1 osoba miała zdiagnozowaną homocystynurię oraz 16 z podejrzeniem deficytu MAT I/III wykrytych w trakcie badań przesiewowych noworodków. Populacja: pacjenci pediatryczni z homocystynurią (N=1) oraz podejrzeniem deficytu MAT I/III (N=16, z czego 9 pacjentów miało potwierdzoną mutację w <i>MAT1A</i>). Interwencja: u 16 z 17 pacjentów zastosowano dietę ubogą w metioninę: mieszanki o obniżonej zawartości metioniny: Low Methionine New, Snow Brand lub XMet Analog, SHS w okresie niemowlęcym oraz ubogą w białko w późniejszym okresie. Okres obserwacji: dietę rozpoczęto w 42±18 dniu życia, natomiast ostateczne wyniki zebrano w wieku 6,4±4,2 lat, przy czym najstarszy	Charakterystyka pacjentów Do badania włączono 16 pacjentów z podejrzeniem MAT I/III (9 przypadków z potwierdzonymi mutacjami). Początkowy poziom Met wynosił średnio 451±371 μM dla wszystkich pacjentów oraz odpowiednio 482±481 μM i 416±221 μM u pacjentów z potwierdzonymi i niepotwierdzonymi mutacjami (p=0,662). Natomiast średnie wartości homocysteiny wyniosły 7,3±3,8 μM oraz odpowiednio 10±3,1 μM i 4,1±1,1 μM (p=0,001). Wyniki Po zastosowaniu diety ubogiej w Met, pacjenci uzyskali stężenie metioniny we krwi na poziomie 146±171 μM, natomiast w podgrupie pacjentów z zidentyfikowanymi mutacjami 212±224 μM i bez zidentyfikowanych mutacji 81±51 μM (p=0,295). Obserwowano prawidłowy wzrost oraz wynik IQ (10/10 pacjentów). Nie wykazano zależności pomiędzy początkowym i końcowym stężeniem Met oraz wynikami IQ (p>0,05). U pacjentów z potwierdzonymi mutacjami w <i>MAT1A</i> obserwowano IS wyższy poziom homocysteiny (p=0,001). Wnioski Autorzy wskazują, że deficyt MAT I/III jest najczęstszą przyczyną utrzymującej się homocystynurii bez innych objawów. Nie udało się wskazać etiologii dla hipermetioninemii dla części pacjentów (zsekwencjonowano tylko egzony oraz granice egzonów i intronów). Pacjenci z potwierdzoną mutacją w <i>MAT1A</i> mieli wyższe wyniki stężenia homocysteiny. W badaniu nie było możliwe stwierdzenie skuteczności diety ubogiej w Met, ze względu na brak zależności pomiędzy poziomem

Badanie	Metodyka	Wyniki
	pacjent miał około 12 lat w momencie zakończenia badania.	Met oraz wynikami testów IQ (mierzonym punktem końcowym). Zmniejszenie podaży metioniny może zmniejszać stężenie SAM (S-adenozylometioniny, AdoMet). Z drugiej strony, ze względu na dokładne monitorowanie poziomów Met w trakcie stosowania diety, nie obserwowano żadnych negatywnych skutków takiego postępowania.
Chien 2015 <u>Źródło finansowania:</u> National Institute of Mental Health Intramural Research Program and European Union <u>Konflikt interesów</u> Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów	Przegląd literatury, w wyniku którego opisano 64 przypadki homozygot, złożonych heterozygot <i>MAT1A</i> albo pacjentów wykazujących deficyt MAT w wątrobie. Celem było zbadanie częstotliwości występowania zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) pacjentów z deficytem MAT I/III oraz wpływu leczenia na punkty końcowe. Populacja: pacjenci z deficytem MAT I/III (N=64), z czego 32 wykazało nieprawidłowości w OUN. Interwencja: dieta uboga w metioninę (u 8/32 pacjentów bez oraz u 16/32 z nieprawidłowościami w OUN), suplementacja witaminą B6 lub S-adenozylometioniny (SAM) Okres obserwacji: nie podano.	Charakterystyka pacjentów Do badania włączono 64 pacjentów, z czego u 32 wykazano nieprawidłowości w OUN (na podstawie obrazu MRI lub objawów neurologicznych). Przez pierwsze miesiące życia obserwowano znaczące różnice w stężeniu Met w surowicy u nieleczonych pacjentów. Podczas stosowania normalnej diety, pacjenci z nieprawidłowościami w OUN (średnia Met $1073 \pm 233 \mu\text{M}$) mieli w większości wyższe poziomy Met niż ci bez nieprawidłowości ($485 \pm 276 \mu\text{M}$). W przypadku stężenia SAM nie obserwowano różnic pomiędzy grupami. Występowały zależności pomiędzy poziomem całkowitego stężenia homocysteiny we krwi (ang. plasma total homocysteine, tHcy) oraz metioniny, jednak przy wyższych wartościach Met nie było różnic pomiędzy pacjentami z oraz bez nieprawidłowości w OUN. Wybrane wyniki Dieta ubogą w metioninę stosowano u 8/32 pacjentów bez oraz u 16/32 z nieprawidłowościami w OUN. U pacjentów bez nieprawidłowości powyżej 5 miesiąca życia obserwowano spadek poziomu Met do wartości $388 \pm 208 \mu\text{M}$ oraz u niektórych poprawę zachowania oraz poziom inteligencji w normie. Natomiast w przypadku zaprzestania stosowania diety zanotowano przypadki podwyższenia poziomu Met oraz pogorszenie obrazu MRI. Pacjenci homozygotyczni, którzy byli nosicielami mutacji nonsense (skrótowa forma białka bez aktywności enzymatycznej), nie wykazywali nieprawidłowości w OUN, w przeciwieństwie do pacjentów z mutacjami typu missense (wykazujące częściową aktywność w modelu bakteryjnym). Autorzy nie przedstawili wyników zbiorczych dla grupy wykazującej nieprawidłowości. Nie obserwowano skutków ubocznych wprowadzenia diety u większości pacjentów; brak pojawienia się objawów ze strony OUN ani innych nieprawidłowości u 8/32 pacjentów. U jednego pacjenta, zaobserwowano zmiany w obrazie MRI po rozpoczęciu stosowania diety ubogiej w Met, jednak autorzy nie są pewni czy jest to spowodowane leczeniem. Wnioski W publikacji opisano, iż średni poziom Met najlepiej obrazuje czy pacjenci będą wykazywać zmiany w OUN – wartość powyżej $800 \mu\text{M}$ oznaczała większe prawdopodobieństwo na wystąpienie nieprawidłowości. Autorzy zwracają uwagę, że w przypadku deficytu MAT I/III przy wartościach poniżej $500 \mu\text{M}$ nie zaleca się stosować diety ubogiej w Met. W przypadku pojawienia się nieprawidłowości w OUN należy rozważyć rozpoczęcie leczenia dietą lub suplementację SAM, natomiast jeżeli w trakcie stosowania diety pojawiają się problemy, należy rozważyć suplementację SAM.
Hübner 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Brak źródła finansowania <u>Konflikt interesów</u> Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów	Opis 1 przypadku pacjentki z deficytem MAT I/III, u której zastosowano dietę ubogą w metioninę Populacja: pacjent z deficytem MAT I/III (N=1) Interwencja: dieta uboga w metioninę (mieszanka bez metioniny: 66% comida-HCys A FORMULA, Dr. Schär, Rosbach, Niemcy; 33% HiPP PRE BIO formula food, Pfaffenhofen, Niemcy). Okres obserwacji: 21 miesięcy	Charakterystyka pacjentów U pacjentki wykryto podwyższony poziom Met w ramach badań przesiewowych noworodków, który wzrósł po kilkunastu dniach do $465 \mu\text{M}$. Wykryto także podwyższony poziom tHcy: $22,6 \mu\text{M}$. Wyniki te wskazywały wstępnie na homocystynurię. Początkowo włączono leczenie betainą, witaminą B12, B6, kwasem foliowym oraz dietą ubogą w metioninę (20 mg/kg/dzień). Skutkowało to zwiększeniem Met do $2271 \mu\text{M}$, z niewielkim zwiększeniem tHcy. W konsekwencji, zaprzestano podawania betainy. Wyniki badań genetycznych wskazały na obecność niedoboru MAT I/III. Wyniki W 5 miesiącu obserwowano zmiany w MRI oraz łagodne, głównie motoryczne, opóźnienie rozwoju oraz lekko obniżone napięcie mięśniowe. Pomiędzy 5, a 8 miesiącem pacjentka zaprzestała przybierać na wadze, co prawdopodobnie wiązało się ze zmniejszoną kalorycznością pożywienia. Po modyfikacji diety, w 14 miesiącu obserwowano normalizację wzrostu, wagi, napięcia mięśniowego oraz rozwoju psychomotorycznego. Trend ten utrzymał się w 21 miesiącu, kiedy to pacjentka stosowała dietę $25 \text{ mg Met/kg m.c./dzień}$. Wyniki badań krwi wskazywały na stężenie Met poniżej $600 \mu\text{M}$ oraz SAM w normie. Obserwowano dalsze nieprawidłowości w obrazie MRI, jednak bez zmiany strukturalnych.

Badanie	Metodyka	Wyniki
		Wnioski Dzięki zastosowaniu diety ubogiej w Met możliwy jest prawidłowy rozwój u pacjentów z objawami neurologicznymi związanymi z deficytem MAT I/III.
Mu 2024 <u>Źródło finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China, Innovation Foundation of Jinan Clinical Medicine Science and Technology <u>Konflikt interesów</u> Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów	Jednoośrodkowe badanie retrospektywne opisujące pacjentów pediatrycznych z hipermetioninemią. Celem badania było opisanie postępowania na etapie diagnozy klinicznej, porady genetycznej i leczenia hipermetioninemii spowodowanej mutacjami w <i>MAT1A</i>. Populacja: pacjenci z deficytem MAT I/III (N=10). Interwencja: 1) dieta uboga w metioninę (mieszanka niezawierająca metioniny, N=4), 2) dieta uboga w metioninę (mieszanka niezawierająca metioniny, N=1) w skojarzeniu z lekami oraz przeszczepieniem wątroby. Okres obserwacji: nie wskazano	Charakterystyka pacjentów Wszyscy pacjenci wykazali podwyższony poziom Met w trakcie badań przesiewowych. Początkowe średnie stężenie Met wynosiło $334,40 \pm 180,90 \mu\text{M}$, natomiast w momencie wizyty kontrolnej – $527,61 \pm 320,96 \mu\text{M}$. U 6 pacjentów obserwowano podwyższony poziom Hcy, ze średnią wynoszącą $35,5 \pm 13,0 \mu\text{M}$. Testy genetyczne wykazały mutacje w genie <i>MAT1A</i> . Wyniki Zastosowano dietę ubogą w Met (stosunek ilościowy mieszanki ubogiej w metioninę do zwykłej 1:1) u 5/10 osób, z czego 4 miały stężenie Met powyżej $500 \mu\text{M}$. W konsekwencji obserwowano znaczący spadek poziomu Met. Niemal wszyscy pacjenci (9/10) wykazali normalny wzrost i rozwój intelektualny, niezależnie od stosowania diety. U jednego pacjenta, pomimo zastosowania diety, konieczne było przeprowadzenie przeszczepienia wątroby. Wnioski Deficyt MAT I/III wykazuje pewną różnorodność, która może być związana z aktywnością enzymatyczną MAT. W przypadku noworodków ze stężeniem Met $>500 \mu\text{M}$ zaleca się stosowanie diety ubogiej w metioninę. Wczesne przeszczepienie wątroby u pacjenta ze stężeniem Met $>1000 \mu\text{M}$ przyniosło znaczące korzyści, jednak taki zabieg nie jest rutynowo wykonywany.
Tong 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Fundamental Research Funds for the Central Universities, National Natural Science Foundation of China, Zhejiang Provincial Program for the Cultivation of High-level Innovative Health talents to PJ <u>Konflikt interesów</u> Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów	Opis 35 przypadków pacjentów z deficytem MAT I/III, wykrytych w trakcie badań przesiewowych, u których zastosowano dietę ubogą w metioninę. Populacja: pacjenci z MAT I/III (N=35), z czego 10 miało poziom Met powyżej $500 \mu\text{M}$ oraz wykazywało poważne objawy neurologiczne. Interwencja: 1) dieta uboga w metioninę, 2) dieta uboga w metioninę w skojarzeniu z betainą lub witaminą B6 3) S- adenozylo-metionina i 4) przeszczep wątroby. Okres obserwacji: 11 lat.	Charakterystyka pacjentów Badania przesiewowe ujawniły 35 pacjentów z podwyższonym poziomem Met: – u 15 osób poziom Met wynosił $<300 \mu\text{M}$ (pacjenci bezobjawowo), natomiast u pozostałych 20 wynosił $>500 \mu\text{M}$ i wiązał się różnorodnością nasilenia (od braku objawów do zmian w istocie białej). Z grupy pacjentów z poziomem Met $>800 \mu\text{M}$, 10 osób wykazywało poważne objawy np. trudności w porozumiewaniu się, opóźnienie motoryczne i rozwojowe lub zmiany w istocie białej. Pacjenci heterozygotyczni AD (mutacje autosomalne dominujące) mieli średnio niższy poziom Met w surowicy) niż heterozygotyczni AR (mutacje autosomalne recesywne): 147 vs $479 \mu\text{M}$. Z 3 opisanych homozygot, 2 osoby miały stężenie Met $>900 \mu\text{M}$, natomiast trzecia – $130 \mu\text{M}$. Wyniki Zastosowano dietę ubogą w metioninę u 9 pacjentów, u których stężenie Met wynosiło $>500 \mu\text{M}$. Dodatkowo, w przypadku niektórych pacjentów z dwukrotnie obserwowanym podwyższonym tHcy lub wartością $>30 \mu\text{M}$ zastosowano betainę lub witaminę B6. U 1 pacjenta zastosowano suplementację SAM oraz u kolejnego przeszczepienie wątroby. W przypadku przerwania diety, u 3 pacjentów obserwowano ponowny wzrost Met $>800 \mu\text{M}$. W trakcie ostatniej ewaluacji, u wszystkich stwierdzono normalny wzrost i rozwój oraz brak wcześniej obserwowanych objawów: zwiększonego poziomu enzymów wątrobowych, przyspieszonego wieku kostnego i zmian w istocie białej. Wnioski Stężenie Met jest najlepszym markerem zarówno do diagnozy jak i prognozy deficytu MAT I/III. U pacjentów z poziomem $>800 \mu\text{M}$ należy szybko wdrożyć leczenie, natomiast nie ma potrzeby jego stosowania u pacjentów ze stężeniem Met $<500 \mu\text{M}$. Największą skuteczność leczenia obserwowano przy zastosowaniu diety ubogiej w Met oraz suplementacji SAM. Pacjenci AR wykazywali większą różnorodność w obrębie nieprawidłowości, niż pacjenci AD.
Zhang 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Brak źródła finansowania <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów	Opis 5 przypadków pacjentów z deficytem MAT I/III, wykrytych w trakcie badań przesiewowych. Populacja: pacjenci z deficytem MAT I/III (N=5, N=2 stosujących dietę ubogą w metioninę). Interwencja: dieta uboga w metioninę (stosunek specjalnej mieszanki do zwykłego mleka modyfikowanego: 1:1).	Charakterystyka pacjentów W publikacji zamieszczono charakterystykę 2 pacjentów. W przypadku pierwszej pacjentki, pomimo początkowego niewielkiego podwyższenia stężenia Met i homocysteiny we krwi, po roku obserwowano wyniki Met w granicach $800\text{--}1100 \mu\text{M}$ oraz Hcy w normie, nieznacznie podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej oraz nieprawidłowości w obrazie MRI mózgu. Drugi pacjent w trakcie pierwszej wizyty wykazywał podwyższenie Met do poziomu $306 \mu\text{M}$, zmiany w obrazie MRI głowy, szeroki rozstaw oczu

Badanie	Metodyka	Wyniki
	Okres obserwacji: dla pacjentów stosujących dietę ubogą w Met: 0,5 oraz 1,6 roku.	i zmarszczkę nakątną. Przy kolejnych wizytach poziom Met wzrósł do 695 μM. Pozostali pacjenci mieli maksymalnie 300 μM Met w trakcie trwania badania i nie zostało zastosowane u nich leczenie dietą. Wyniki Pierwszej pacjentce zalecono specjalną dietę (mieszkanka w dawce 3 g/kg mc/3x dziennie), po czym obserwowano spadek stężenia Met do 150- 600 μM oraz normalny rozwój fizyczny i psychiczny. U drugiego pacjenta zastosowano dietę ubogą w metioninę (stosunek mieszkanki do normalnego mleka modyfikowanego 1:1). Uzyskano kontrolę stężenia Met na poziomie 15-200 μM z niewiele podwyższoną homocysteiną. W 5-tym miesiącu obserwowano normalny lub niewiele różniący się od normy wzrost i rozwój, podobnie wyniki testów biochemicznych. Wnioski Obecnie uważa się, że należy stosować dietę ubogą w metioninę w przypadku pacjentów z deficytem MAT I/III przy stężeniu Met powyżej 800 μM, natomiast w przypadku stężenia 500-800 μM należy monitorować stan.
Deficyt hydrolazy S-adenozylhomocysteiny (deficyt SAHH)		
Huang 2022 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Nie odnaleziono informacji</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Nie odnaleziono informacji</i>	Opis przypadku wraz z niesystematycznym przeglądem literatury pacjentów z deficytem SAHH, pod kątem terapii dietą. Przeszukano bazy PubMed oraz Google Scholar, przy czym nie podano daty wyszukiwania. Populacja: 1 pacjent z niedoborem SAHH. Do przeglądu literatury włączono dodatkowo 15 pacjentów, z czego 9 stosowało dietę ubogą w metioninę. Interwencja: pacjenci stosowali dietę ubogą w metioninę (mieszkanka bez dodatku metioniny lub dieta z niską zawartością białka), przy czym podaż metioniny wynosiła 15-40 mg/kg/dzień Okres obserwacji: 6 miesięcy.	Charakterystyka pacjentów Pacjent wykazywał lekko podwyższony poziom Met w trakcie badania przesiewowego, ale wstępnie przypisano to żywieniu pozajelitowemu. Został hospitalizowany ze względu na niewydolność oddechową oraz ogólną hipotonię. W wieku 4 miesięcy przeprowadzono sekwencjonowanie całego genomu, kiedy to wykryto mutację w genie <i>AHCY</i> (ang. adenosylhomocysteinase, kodujący SAHH). Obserwowano podwyższone poziomy Met, SAM oraz SAH (ang. S- adenosylhomocysteine, S-adenozylhomocysteiny), natomiast poziom homocysteiny był w normie. W przeglądzie literatury wskazano, że jedynie 33% (3/9) pacjentów miało podwyższony poziom Met przy okazji pierwszej ewaluacji (badanie w pierwszych 2 miesiącach życia). Z kolei u 3 pacjentów zdiagnozowanych późno (8 miesiąc i później) obserwowano podwyższony poziom Met. U 78% pacjentów wykryto podwyższony poziom kinazy kreatynowej (ang. creatine kinase, CK) i enzymów wątrobowych oraz u wszystkich wystąpiły podwyższone poziomy SAM i SAH. Średnio wartość SAM była 23,7 (zakres 1,7-53, mediana 21,5) razy wyższa niż norma, natomiast SAH – 87,3 razy (zakres 4,9-193,8, mediana 98,1). Wyniki Pacjentowi włączono dietę z ograniczoną zawartością metioniny oraz suplementowano kreatynę i fosfatydylocholinę. Obserwowano poprawę w krzywej wzrostowej, sile mięśni i ogólnego rozwoju. Po zastosowaniu terapii dietą, osiągnięto znaczące obniżenie poziomu Met, SAM i SAH. Z drugiej strony poziomy CK i transaminaz wątrobowych pozostały wysokie. Stan pacjenta pogarszał się po wielokrotnych hospitalizacjach z powodu nawracających infekcji, w wieku 11,8 mies. doszło do zatrzymania krążenia i w efekcie zgonu pacjenta. Według przeglądu literatury, do czasu opublikowania wyników, u 9 przypadków z niedoborem SAHH zastosowano dietę ubogą w metioninę: od 15 mg/kg/dzień do 40 mg/kg/dzień pochodzących ze mieszanek pozbawionych metioniny oraz diety niskobiałkowej. Dodatkowo, u 7/9 pacjentów podano kreatynę i fosfatydylocholinę. Obserwowano obniżenie poziomu SAM i SAH, przy czym wciąż były one powyżej normy. Nie zanotowano różnic w stężeniu CK i enzymów wątrobowych. U 5/8 pacjentów wystąpiła poprawa w sile mięśniowej i czujności. Jednakże, u wszystkich pacjentów obserwowano opóźnienie rozwoju i 2 zmarło z powodu zatrzymania krążenia i oddechu. Wnioski Poziom Met nie jest wystarczającym markerem do diagnozy niedoboru SAHH; podwyższone poziomy SAM i SAH są skutecznymi indykatorami, jednak są rzadko badane. Interwencje dietetyczne wydają się skuteczne w obniżeniu i normalizacji Met w surowicy, które z kolei zmniejszają poziom SAM i SAH. U ponad połowy pacjentów obserwuje się poprawę w sile mięśniowej oraz potencjalnie w funkcjach poznawczych. Nie jest pewne czy terapia dietą jest wystarczająca do spowolnienia albo zmiany progresji choroby, biorąc pod uwagę iż 2 pacjentów zmarło w trakcie leczenia.

Skróty: AHCY – adenosylhomocysteinase; AD – autosomalne dominujące; AR – autosomalne recesywne; CK – kinaza kreatynowa (ang. creatine kinase); Hcy – homocysteina; MAT I/III – adenozylotransferaza metioninowej I/III (methionine adenosyltransferase); m.c – masa ciała; Met – metionina; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; SAH – S-adenozylhomocysteina (ang. S-adenosylhomocysteine); SAHH – hydrolaza S-adenozylhomocysteiny (ang. S-adenosylhomocysteine hydrolase); SAM – S-adenozylometionina (S-adenosylmethionine); tHcy – całkowite stężenie homocysteiny we krwi (ang. plasma total homocysteine).

7.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ulotki HCU Anamix Junior

Wskazania:

Do stosowania w leczeniu dietetycznym udokumentowanej homocystynurii niewrażliwej na witaminę B6, u dzieci 1-10 r. ż.

Dawkowanie:

Dawka ustalana jest przez lekarza lub dietetyka i zależy od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta. Ilość niezbędnego zamiennika białka należy podzielić na dawki w ciągu całego dnia.

Ważne informacje:

- należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza;
- nie należy stosować w żywieniu pozajelitowym;
- nie stosować jako jedyne źródło pożywienia;
- do stosowania jedynie u pacjentów z homocystynurią.

Pozostałe produkty są dedykowane dla innych grup wiekowych – HCU Anamix Infant może być stosowany w niemowlęctwie, natomiast reszta śsspż ze zlecenia może być stosowana u dzieci (od 1-4 lat, zależnie od produktu) i dorosłych.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

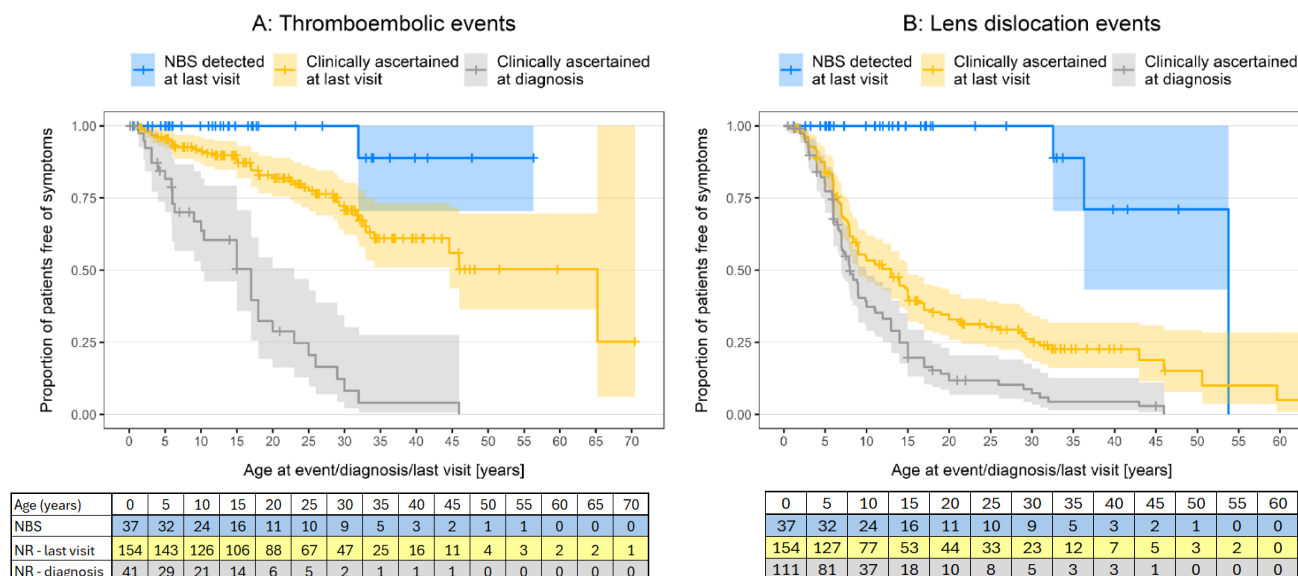
Morris 2024

W publikacji przeanalizowano dane z rejestru od 311 pacjentów z homocystynurią pod kątem stosowania się do rekomendacji wydanych przez E-HOD (The European network and registry for Homocystinurias and methylation Defects). Pacjenci, którzy nie odpowiadają na podanie pirydoksyny (NR – non-responders) oraz uzyskali częściową odpowiedź (PR – partial-responders) wymagają stosowania diety ubogiej w Met (w tym podania mieszanki pozbawionej metioniny) lub betainy. Pacjenci z homocystynurią przejawiają przeważnie kłopoty z nauką w dzieciństwie, zwężenie soczewki, nieprawidłowości w układzie kostnym i występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Odnotowano informacje dla pacjentów z rozpoznaniem klinicznym homocystynuria: 154 NR, 59 PR oraz zdiagnozowanych na podstawie badań przesiewowych (newborn screening, NBS): zbiorczo 41 NR oraz PR. Nie przedstawiono wyników dla pacjentów odpowiadających na pirydoksynę, gdyż w większości nie stosowali oni specjalnej diety. Najczęstszą terapią w grupach NR lub NBS była dieta uboga w metioninę, z czego większość używała mieszanki aminokwasów bez metioniny (ang. methionine-free amino acid mixture, AAM): 39/41 NBS, 122/154 NR. W grupie PR, AAM stosowało 20/59 osób. Stosunek AAM do całkowitego spożycia białka mieścił się w zakresie 33-86%, zależnie od ośrodków w których byli leczeni pacjenci. Większość pacjentów NR i PR przyjmowała równolegle betainę lub pirydoksynę (mimo, iż jest ona niezalecana przez wytyczne kliniczne). Pod względem poziomu tHcy, 75% pacjentów PR, 65% NBS oraz mniej niż u 50% pacjentów NR stężenie wynosiło poniżej 100 µM. Podobnie dla stężenia Met, najgorsze wyniki mieli pacjenci NR, z medianą stężenia 304 µM, podczas gdy u pozostałych grup odnotowano wartości poniżej 75 µM.

W celu oceny skuteczności leczenia, autorzy oznaczyli czas do wystąpienia dwóch punktów końcowych: zdarzenia zakrzepowo-zatorowego oraz zwężenia soczewki. Leczenie dietą z lub bez betainy znacząco zmniejszało ryzyko wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego oraz zwężenia soczewki u pacjentów NR. W grupie NBS u 1/37 pacjentów wystąpiła zakrzepica oraz u 2/37 zwężenie soczewki. Ryzyko względne (RR) w grupie NBS wyniosło 0,073 (95% CI: 0,01; 0,533, p<0,001) dla zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz 0,069 (95% CI: 0,022; 0,218, p<0,001) dla zwężenia soczewki w porównaniu do cenzurowanych pacjentów z rozpoznaniem klinicznym (naturalny przebieg choroby), przy czym różnica ta była IS. W przypadku pacjentów zdiagnozowanych na podstawie objawów klinicznych, częściej (nie przedstawiono wartości liczbowych, a jedynie krzywe K-M (Ryc 1.) niż w grupie NBS obserwowano te komplikacje: dla pacjentów zdiagnozowanych

na podstawie objawów klinicznych, również zanotowano różnicę pomiędzy pacjentami cenzurowanymi przy diagnozie w porównaniu do ocenianych przy ostatniej wizycie kontrolnej. Różnica ta była mniejsza (Ryc 1.) w przypadku zwichnięcia soczewki, gdyż jest to najczęstszy objaw prowadzący do diagnozy homocystynurii. Autorzy podsumowują, że nawet w przypadku rozpoczęcia stosowania diety ubogiej w metioninę w późniejszym okresie życia, zmniejszenie podaży metioniny zmniejsza ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.



Ryc 1. Krzywe Kaplana-Meiera opisujące czas do wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego (A) oraz zwichnięcia soczewki (B) u pacjentów NR. W przypadku pacjentów NBS (niebieski) krzywa przedstawia odsetek osób, które nie doświadczyły zdarzenia w momencie ostatniej wizyty. W przypadku pacjentów z rozpoznaniem klinicznym oddzielne krzywe przedstawiają odsetek osób, które nie doświadczyły zdarzenia w momencie rozpoznania (szary) i w momencie ostatniej wizyty (żółty). Obszary zaciemnione przedstawiają 95% CI.

7.4. Podsumowanie dowodów naukowych

Nie odnaleziono RCT lub przeglądów systematycznych dla deficytu MAT I/III, deficytu SAHH i homocystynurii (dla homocystynurii przyjęto datę odcięcia 22.02.2022 r.). Do przeglądu włączono 6 publikacji dotyczących deficytu MAT I/III (w tym 1 przegląd niesystematyczny), 1 przegląd niesystematyczny dla deficytu SAHH oraz 1 RWD (ang. real-world evidence) na podstawie rejestru chorych na homocystynurię.

Deficyt SAHH

W przeglądzie Huang 2022 opisano wyniki z przeglądu literatury dla 16 pacjentów z deficytem SAHH, z czego 9 osób stosowało dietę ubogą w metioninę. W trakcie ewaluacji, u części pacjentów obserwowano podwyższone wartości Met oraz kinazy kreatynowej, natomiast u wszystkich SAM (S-adenozylometioniny) oraz SAH (S-adenozylhomocysteiny), przy czym dla SAM mediana wartości była około 22 razy wyższa niż norma, a dla SAH około 98 razy. Po zastosowaniu diety wraz z suplementacją kreatyny i fosfatydylocholiny u ponad połowy obserwowano poprawę w sile mięśni, znaczące obniżenie poziomu Met, SAM i SAH (choć stężenia dwóch ostatnich białek wciąż były powyżej normy).

Deficyt MAT I/III

Wyniki analizy opisów przypadków i przeglądu niesystematycznego wskazują, iż w przypadku podwyższonego poziomu Met (zależnie od źródła: od ponad 500 do ponad 800 μM) należy stosować dietę ubogą w metioninę. U pacjentów z deficytem MAT I/III występuje podwyższony poziom Met (szczególnie u pacjentów z mutacjami homozygotycznymi i heterozygotami złożonymi), jednak wartości te mogą się znacznie różnić. Najczęściej obserwowano nieprawidłowości w OUN przy stężeniu Met powyżej 800 μM . We włączonych publikacjach łącznie 57 pacjentów stosowało dietę ubogą w metioninę (nie zawsze wskazano czy stosowano mieszanki pozbawione metioniny, dodatkowo suplementowano czasem SAM). Po zastosowaniu diety ubogiej w metioninę, w większości przypadków uzyskano znaczący spadek poziomu Met oraz SAM, jak również obserwowano w większości normalny wzrost i rozwój oraz brak wcześniej występujących objawów, w tym również ze strony OUN.

Homocystynuria

Na podstawie danych z rejestru 311 pacjentów z homocystynurią przeprowadzono analizę bezpieczeństwa oraz sprawdzono stopień stosowania się do wytycznych w leczeniu homocystynurii. Dietę ze zmniejszoną podażą metioniny należy stosować u pacjentów nieodpowiadających na pirydoksynę: z brakiem odpowiedzi (ang. non-responders, NR) lub z częściową odpowiedzią (ang. partial responders). W grupie zdiagnozowanych na podstawie objawów klinicznych NR oraz zdiagnozowanych poprzez testy przesiewowe noworodków (grupa obejmująca zarówno NR jak i PR) najczęstszą formą leczenia była dieta uboga w metioninę: 80-100%. W większości w skład tej diety wchodziły mieszanki aminokwasów bez Met (ang. methionine-free amino acid mixture, AAM). W grupie PR poniżej 50% osób stosowało tę dietę. Pod względem wyników testów biochemicznych, najwyższy odsetek wyników powyżej normy całkowitej homocysteiny we krwi obserwowano u pacjentów NR, a kolejno u NBS oraz PR. Podobnie dla stężenia Met, najgorsze wyniki obserwowano dla NR. W ramach analizy bezpieczeństwa zbadano czas do wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz zwężenia soczewki w 3 grupach NR: podgrupa NR zdiagnozowanych przy NBS, NR w momencie ostatniej wizyty oraz NR w momencie rozpoznania. Leczenie dietą z lub bez betainy znacząco zmniejszało ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych: ryzyko względne w grupie NBS wyniosło 0,073 (95% CI: 0,01; 0,533, $p < 0,001$) dla zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz 0,069 (95% CI: 0,022; 0,218, $p < 0,001$) dla zwężenia soczewki w porównaniu do cenzurowanych pacjentów z rozpoznaniem klinicznym (naturalny przebieg choroby), przy czym różnica ta była IS. Dla pacjentów NR również zanotowano różnicę pomiędzy pacjentami cenzurowanymi przy diagnozie w porównaniu do ocenianych przy ostatniej wizycie kontrolnej (nie przedstawiono konkretnych wartości, jedynie krzywe K-M). Różnica ta była mniejsza w przypadku zwężenia soczewki, gdyż jest to najczęstszy objaw prowadzący do diagnozy homocystynurii. Oznacza to, że włączenie diety ubogiej w metioninę nawet na późniejszym etapie życia jest korzystne dla pacjentów, choć lepsze wyniki uzyskuje się w przypadku rozpoczęcia terapii wcześniej.

W ramach poprzedniego opracowania nie odnaleziono publikacji, spełniających kryteria włączenia do przeglądu, natomiast jako dodatkowe informacje uwzględniono wyniki dwóch badań ankietowych. Przedstawiono w nich, iż w przypadku homocystynurii stosuje się mieszanki aminokwasów wolne od metioniny. Wyniki ankiety wskazywały, iż stosowanie diety ubogiej w Met skutkowało znaczącym obniżeniem poziomu Hcy.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niska jakość badań, jednak jest to prawdopodobnie spowodowane częstotnością występowania w populacji (choroby rzadkie: homocystynuria i deficyt MAT I/III oraz ultraradka: deficyt SAHH). We włączonych publikacjach nie wymieniono z nazwy żadnego ze śsspż ze zlecenia oraz w 3 publikacjach nie podano co wchodziło w skład diety ubogiej w metioninę. Dodatkowo, wystąpiły różnice w stosowanych interwencjach: np. u części pacjentów stosowano SAM wraz z dietą ubogą w metioninę.

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Obecnie w ramach importu docelowego finansowane są śsspż we wskazaniu homocystynuria: HCU Anamix Infant, HCU Anamix Junior, HCU Cooler 10, HCU Cooler 15, HCU Cooler 20, HCU Express 15, HCU Express 20, HCU gel, HCU Lophlex, HCU Lophlex LQ 10 oraz HCU Lophlex LQ 20. W deficycie hydrolazy S- adenozylohomocysteiny w 2024 r. sprowadzono HCU Anamix Junior, natomiast w deficycie adenozylotransferazy metioninowej I/III HCU gel.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Zestawienie - refundacja w imporcie docelowym środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego HCU w 2024 roku.

Nazwa śspż	Liczebność populacji:		Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgody na refundację [zł] ⁹	Inne produkty lecznicze lub śsspż sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków			
Homocystynuria					
HCU Anamix Infant (400 g)	5	7	185	153 228	Milupa HOM 2 Prima/Secunda
HCU Anamix Junior (30 x 36 g)	5	8	129	485 453	
HCU Cooler 10 (30 x 87 ml)	6	6	138	312 857	
HCU Cooler 15 (30 x 130 ml)	4	8	108	393 796	
HCU Cooler 20 (30 x 174 ml)	7	14	165	792 315	
HCU Express 15 (30 x 25 g)	1	1	6	29 228	
HCU Express 20 (30 x 34 g)	1	2	12	60 966	
HCU gel (30 x 24 g)	3	6	45	76 333	
HCU Lophlex (30 x 29 g)	3	3	42	157 010	
HCU Lophlex LQ 10 (60 x 62,5 ml)	1	1	12	60 312	
HCU Lophlex LQ 20 (30 x 125 ml)	4	5	54	286 441	
Deficyt hydrolazy S-adenozylhomocysteiny					
HCU Anamix Infant (400 g)	1	2	56	46 383	-
Deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III)					
HCU gel (30 x 24 g)	1	3	36	61 066	-

Należy zwrócić uwagę, iż niektórzy pacjenci stosują więcej niż 1 śsspż. Łączna liczba pacjentów dla których sprowadzono ww. śsspż w homocystynurii wynosi 31 osób (rozpatrzono pozytywnie 61 wniosków).

Wg danych przekazanych przez MZ w 2024 r. we wskazaniu homocystynuria oprócz ocenianych interwencji sprowadzono w ramach importu docelowego 99 opakowań Milupa Hom 2 Secunda (500 g), w cenie 2 283,30 zł za opakowanie. Łączna kwota refundacji wyniosła 226 046,70 zł.

Dodatkowo, w 2025 r. rozpatrzono pozytywnie wniosek na 16 opakowań Milupa HOM 2 Prima (500 g), w cenie 352,20 euro za opakowanie (1 497,09 zł)¹⁰. Łączna kwota refundacji wyniosła około 23 953,54 zł.

⁹ Ceny zgodnie ze zleceniem MZ (szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową (dane nt. cen śsspż pochodzą z raportów z ZSMOPL oraz od hurtowni).

¹⁰ Średni kurs euro z maja 2025 r. wyniósł 4,2507 zł (<https://nbp.pl/archiwum-kursow/tabela-nr-104-a-nbp-2025-z-dnia-2025-05-30/>).

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

W oszacowaniach wpływu na wydatki płatnika wykorzystano dane przekazane przez MZ za 2024 r. dotyczące liczby zrefundowanych opakowań (Tabela 5. Zestawienie - refundacja w imporcie docelowym środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego HCU w 2024 roku. Tabela 5) oraz szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów HCU (Tabela 6). Przyjęto, że liczba sprowadzanych opakowań nie ulegnie zmianie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Nazwa spółki	Cena netto sprzedaży do apteki zawierająca marżę hurtową [zł]	Koszt netto dla płatnika w [zł]
Homocystynuria		
HCU Anamix Infant (400 g)	831,46	153 228
HCU Anamix Junior (30x36 g)	3 766,40	485 453
HCU Cooler 10 (30x87 ml)	2 270,28	312 857
HCU Cooler 15 (30x130 ml)	3 649,46	393 796
HCU Cooler 20 (30x174 ml)	4 805,11	792 315
HCU Express 15 (30x25 g)	4 874,46	29 228
HCU Express 20 (30x34 g)	5 083,74	60 966
HCU gel (30x24 g)	1 699,49	76 333
HCU Lophlex (30x29 g)	3 741,54	157 010
HCU Lophlex LQ 10 (60x62,5 ml)	5 029,20	60 312
HCU Lophlex LQ 20 (30x125 ml)	5 307,67	286 441
Łącznie dla homocystynurii		2 810 807
Deficyt hydrolazy S-adenozylhomocysteiny		
HCU Anamix Infant (400 g)	831,46	46 383
Deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III)		
HCU gel (30x24 g)	1 699,49	61 066
Łącznie dla wszystkich wskazań		2 915 389

Oszacowany wpływ na wydatki z perspektywy NFZ wyniesie ok. 2,81 mln u pacjentów z homocystynurią, 46 tys. z deficytem SAHH oraz 61 tys. z deficytem MAT I/III. Łącznie dla wszystkich 3 wskazań koszt rocznej terapii wyniesie około 2,92 mln zł.

Obecnie zgodnie z danymi przekazanymi w zleceniu MZ produkty HCU są sprowadzane dla 31 pacjentów z homocystynurią oraz 1 z deficytem MAT I/III oraz 1 z deficytem SAHH. We wcześniejszym opracowaniu nie wskazano liczby pacjentów z homocystynurią (należy mieć na uwadze, iż jeden pacjent może stosować różne produkty). Mając na uwadze opinię ankietowanego eksperta klinicznego liczba pacjentów z deficytem MAT I/III oraz 1 z deficytem SAHH nie powinna ulec znacznej zmianie.

Głównymi ograniczeniami przeprowadzonych oszacowań są założenia, iż liczba sprowadzanych opakowań oraz ceny pozostaną stałe. Z zestawienia z danymi przedstawionymi w poprzednim raporcie z 2022 r. wynika, że w 2024 r. liczba sprowadzanych opakowań wzrosła od 24% dla produktów typu HCU Lophlex do 400% dla typu HCU gel.

W porównaniu do danych z 2022 r. obserwuje się wzrost cen (zakres: od 24 % do 98%, w zależności od produktu) oraz liczby sprowadzanych opakowań u pacjentów z homocystynurią wiąże się z niemal trzykrotnym zwiększeniem wydatków płatnika względem oszacowań z 2022 r. z około 1,03 mln zł do 2,81 mln zł.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Zmiany w cenach oraz liczbie sprowadzanych opakowań we wskazaniu: homocystynuria.

Homocystynuria	Cena z 2021 r. [zł]	Cena z obecnego zlecenia [zł]	Różnica w cenie opakowania	Liczba zrefundowanych opakowań w 2021 r.	Liczba zrefundowanych opakowań 2024 r.	Suma zrefundowanych typów w 2024 r.	Wzrost w liczbie zrefundowanych opakowań
HCU Anamix Infant (400 g)	592,87	831,46	40%	144	185	185	28%
HCU Anamix Junior (30x36 g)	2 319,90	3 766,40	62%	72	129	129	79%
HCU Cooler 10 (30x87 ml)	-	2 270,28	nd.	-	138	411	67%*
HCU Cooler 15 (30x130 ml)	1 962,68	3 649,46	86%	246	108		
HCU Cooler 20 (30x174 ml)	-	4 805,11	nd.	-	165		
HCU Express 15 (30x25 g)	-	4 874,46	nd.	-	6	18	200%*
HCU Express 20 (30x34 g)	3 433,68	5 083,74	48%	6	12		
HCU gel (30x24 g)	1 375,03	1 699,49	24%	9	45	45	400%
HCU Lophlex (30x29 g)	-	3 741,54	nd.	-	42	108	24%*
HCU Lophlex LQ 10 (60x62,5 ml)	-	5 029,20	nd.	-	12		
HCU Lophlex LQ 20 (30x125 ml)	2 684,55	5 307,67	98%	87	54		
HCU-LV (30x27,8 g)	2 381,50	-	nd.	12	-	nd.	nd.

* oszacowano wzrost liczby sprowadzanych opakowań w odniesieniu do liczby sprowadzonych opakowań danego typu produktu w 2021r. W poprzednim zleceniu nie zostały ujęte HCU Cooler 10 (30x87 ml), HCU Cooler 20 (30x174 ml), HCU Express 15 (30x25 g), HCU Lophlex (30x29 g), HCU Lophlex LQ 10 (60x62,5 ml), natomiast obecnie nie jest sprowadzany produkt HCU-LV (30x27,8 g).

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

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 nr OT.4211.1.2022¹¹. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego HCU Anamix Junior, HCU Anamix Infant, HCU Cooler, HCU Express, HCU Lophlex LQ, HCU gel (poprzednio dodatkowo oceniany był HCU-LV) we wskazaniu homocystynuria podlegały wcześniejszej ocenie Agencji w ramach importu docelowego w 2022 r., kiedy to uzyskały pozytywną ocenę Rady Przejrzystości¹² oraz Prezesa Agencji¹³. W 2013 r. oceniany był HCU Express we wskazaniu homocystynuria i uzyskał pozytywną ocenę Rady Przejrzystości¹⁴ i Prezesa Agencji¹⁵.

We wskazaniu homocystynuria sprowadzane są również Milupa Hom 2 Prima i Milupa Hom 2 Secunda.

Wytyczne kliniczne

W wyniku dokonanych przeszukiwań nie odnaleziono nowych wytycznych dotyczących postępowania w homocystynurii, natomiast odnaleziono 2 wytyczne odnoszące się do leczenia chorób zaburzenia metylacji: międzynarodowe dokumenty Konsensus 2015 i Konsensus 2017. W obu dokumentach zaleca się dietę ubogą w metioninę oraz suplementację S-adenozylometioniny w przypadku deficytu MAT I/III. Autorzy Konsensusu 2017 doprecyzowują, iż dieta powinna być stosowana w przypadku wszystkich pacjentów, u których stężenie metioniny (Met) we krwi wynosi powyżej 800 µM oraz u pacjentów objawowych z Met <600 µM. W Konsensusie 2015 zaleca się dietę ubogą w metioninę u homozygot oraz heterozygot złożonych *MAT1A*¹⁶. Również dla deficytu SAHH Konsensus 2017 uznaje za zasadne stosowanie diety ubogiej w metioninę, wskazując konkretnie na mieszankę aminokwasów bez metioniny. W wytycznych Konsensus 2015 wskazano, iż brak jest wystarczających dowodów na wydanie rekomendacji.

W poprzednim opracowaniu dotyczącym homocystynurii autorzy włączonych wytycznych sugerowali stosowanie diety ubogiej w metioninę oraz substytutów białka zawierających mieszankę L-aminokwasów z dodatkiem minerałów.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania ostatecznie do przeglądu włączono 11 publikacji w tym 9 publikacji dotyczących leczenia mieszankami aminokwasów pozbawionych metioniny pacjentów z deficytem MAT I/III, 1 przegląd niesystematyczny opisujący pacjentów z deficytem SAHH oraz analizę pacjentów z rejestru homocystynurii. Odnalezione publikacje Barić 2022 i Grubbs 2010 zostały uwzględnione w przeglądzie niesystematycznym Huang 2022, natomiast Hirabayashi 2013 została włączona do przeglądu Chien 2015, zatem odstąpiono od ich przedstawienia w niniejszym opracowaniu.

Deficyt MAT I/III

Chien 2015

Pacjenci z deficytem MAT I/III (N=16) oraz homocystynurią (N=1) w trakcie badań przesiewowych dla noworodków przejawiali podwyższony poziom Met (451±371 µM dla wszystkich pacjentów oraz odpowiednio 482±481 µM i 416±221 µM u pacjentów z potwierdzonymi i niepotwierdzonymi mutacjami w *MAT1A* [p=0,662]).

¹¹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/001/RPT/1_RPT_OT.4211.1.2022_HCU_02032022_BIP.pdf (data dostępu: 23.06.2025 r.)

¹² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/001/SRP/U_10_57_s_19_HCU_import_zacz.pdf (data dostępu: 23.06.2025 r.)

¹³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/001/REK/2022_03_18_BP_Rekomendacja_nr_20_2021_HCU_BIP.pdf (data dostępu: 23.06.2025 r.)

¹⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/184/SRP/U_8_103_140225_stanowisko_66_HCU_Express_15_import.pdf (data dostępu: 23.06.2025 r.)

¹⁵ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/184/REK/RP_57_2014_HCU_Express%20_15.pdf (data dostępu: 23.06.2025 r.)

¹⁶ Podejście częściowo zbieżne, gdyż w publikacji Tong 2023 przedstawiono wyniki dla pacjentów w podziale ze względu na mutację, gdzie wykazano, iż przy obecności mutacji autosomalnie recesywnych występują wyższe poziomy Met (16 z 20 pacjentów było heterozygotami złożonymi). Dodatkowo, opisano 3 przypadki pacjentów homozygotycznych, z czego 2 miało poziom Met ponad 900 µM.

Dla homocysteiny wartości te mieściły się w granicach normy, jednak obserwowano IS różnice pomiędzy grupami: odpowiednio $7,3\pm 3,8 \mu\text{M}$, $10\pm 3,1 \mu\text{M}$ i $4,1\pm 1,1 \mu\text{M}$ ($p=0,001$).

U wszystkich pacjentów po zastosowaniu mieszanki o obniżonej zawartości metioniny uzyskano zmniejszenie stężenia Met we krwi do poziomu $146\pm 171 \mu\text{M}$, natomiast w podgrupie pacjentów z zidentyfikowanymi mutacjami $212\pm 224 \mu\text{M}$ i bez zidentyfikowanych mutacji $81\pm 51 \mu\text{M}$ ($p=0,295$). U wszystkich pacjentów (10/10) obserwowano prawidłowy wzrost oraz wynik IQ. Nie wykazano zależności pomiędzy początkowym i końcowym stężeniem Met oraz wynikami IQ ($p>0,05$). U pacjentów z potwierdzonymi mutacjami w *MAT1A* obserwowano IS wyższy poziom homocysteiny ($p=0,001$).

Chien 2015

Do przeglądu niesystematycznego włączono 64 pacjentów z deficytem MAT I/III, w tym 32 wykazywało nieprawidłowości w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Początkowe stężenie Met było wyższe w grupie z objawami ze strony OUN (średnia Met $1073\pm 233 \mu\text{M}$) niż w grupie bez nieprawidłowości ($485\pm 276 \mu\text{M}$). Przy niższych wartościach Met występowały zależności pomiędzy poziomem całkowitego stężenia homocysteiny we krwi (ang. plasma total homocysteine, tHcy) oraz metioniny.

Dietę ubogą w metioninę stosowano u 8/32 pacjentów bez oraz u 16/32 z nieprawidłowościami w OUN. U pacjentów bez nieprawidłowości zanotowano spadek Met do wartości $388\pm 208 \mu\text{M}$ oraz u niektórych poprawę zachowania oraz poziom inteligencji w granicach normy. Autorzy nie przedstawili wyników zbiorczych dla grupy wykazującej nieprawidłowości w OUN. W przypadku zaprzestania stosowania diety obserwowano zwiększenie Met w surowicy i pogorszenie obrazu MRI.

Hübner 2022

Pacjentkę zdiagnozowano z wysokim poziomem Met ($465 \mu\text{M}$) oraz tHcy ($22,6 \mu\text{M}$), a następnie po kilku miesiącach obserwowano zmiany w MRI oraz łagodne, głównie motoryczne, opóźnienie rozwoju oraz lekko obniżone napięcie mięśniowe.

Włączono leczenie mieszanką aminokwasów bez metioniny (podaż metioniny wynosiła 25 mg/kg/dzień) oraz początkowo betainą. Ze względu na pogorszenie wyników (poziom Met $=2271 \mu\text{M}$) zaprzestano podawania betainy. Po modyfikacji leczenia obserwowano obniżenie Met (do około $600 \mu\text{M}$) oraz normalizację pozostałych wyników za wyjątkiem nieprawidłowości w obrazie MRI.

Mu 2024

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym, udział wzięli pacjenci z deficytem MAT I/III ($N=10$). Początkowe średnie stężenie Met wynosiło $334,40\pm 180,90 \mu\text{M}$, natomiast w momencie wizyty kontrolnej – $527,61\pm 320,96 \mu\text{M}$. U 6 pacjentów obserwowano podwyższony poziom homocysteiny (średnia $35,5\pm 13,0 \mu\text{M}$).

Zastosowano mieszankę niezawierającą Met u 5 z 10 pacjentów, z czego u 4 z nich obserwowano stężenie Met powyżej $500 \mu\text{M}$, co wiązało się ze znaczącym spadkiem poziomu Met. Niemal wszyscy pacjenci (9/10) wykazali normalny wzrost i rozwój intelektualny, niezależnie od stosowania diety.

Tong 2023

Do badania włączono 35 przypadków z deficytem MAT I/III, z czego 10 miało poziom Met powyżej $500 \mu\text{M}$ oraz wykazywało poważne objawy neurologiczne. Pacjenci z poziomem Met $<300 \mu\text{M}$ ($N=15$) byli bezobjawowi, z $>500 \mu\text{M}$ ($N=20$) miało różnorodność fenotypową choroby, natomiast z $>800 \mu\text{M}$ ($N=10$) wykazywało poważne objawy.

Zastosowano dietę ubogą w metioninę u 9 pacjentów, u których stężenie Met wynosiło $>500 \mu\text{M}$. W przypadku przerwania diety, u 3 pacjentów obserwowano ponowny wzrost Met $>800 \mu\text{M}$. W trakcie ostatniej ewaluacji, u wszystkich stwierdzono normalny wzrost i rozwój oraz brak wcześniej obserwowanych objawów: zwiększonego poziomu enzymów wątrobowych, przyspieszonego wieku kostnego i zmian w istocie białej.

Deficyt SAHH

Huang 2022

W przeglądzie niesystematycznym literatury uwzględniono 16 pacjentów z deficytem SAHH, z czego 9/16 stosowało mieszankę aminokwasów bez dodatku metioniny lub dietę z niską zawartością białka. Wyniki wskazują, że jedynie 33% pacjentów wykazywało podwyższony poziom Met w trakcie pierwszej ewaluacji. U pacjentów obserwowano wielokrotnie podwyższone poziomy SAM (zakres 1,7-53, mediana 21,5) i SAH (zakres 4,9-193,8, mediana 98,1). Stężenie kinazy kreatynowej i enzymów wątrobowych były podwyższone u 78% pacjentów.

Leczenie dietą (podaż metioniny wynosiła $15\text{-}40 \text{ mg/kg/dzień}$) rozpoczęto u 9/16 pacjentów oraz u 7/9 podano kreatynę i fosfatydylocholinę. Obserwowano obniżenie poziomu SAM i SAH, przy czym wciąż były one powyżej normy. Nie zanotowano różnic w stężeniu CK i enzymów wątrobowych. U 5/8 pacjentów wystąpiła poprawa w sile mięśniowej i czujności. U wszystkich pacjentów wystąpiło opóźnienie rozwoju i 2 zmarło z powodu zatrzymania krążenia i oddechu.

Homocystynuria

Morris 2024

W publikacji przeanalizowano dane z rejestru E-HOD (The European network and registry for Homocystinurias and methylation Defects) od 311 pacjentów z homocystynurią. W przypadku homocystynurii dietę ubogą w Met należy stosować u pacjentów, którzy nie odpowiadają na podanie pirydoksyny (NR – non-responders) oraz uzyskali częściową odpowiedź (PR – partial-responders). Odnaleziono informacje dla pacjentów zdiagnozowanych na podstawie rozpoznania klinicznego: 154 NR, 59 PR oraz zdiagnozowanych na podstawie badań przesiewowych: zbiorczo 41 NR oraz PR.

W grupach NR lub NBS najczęściej stosowano dietę ubogą w metioninę, z czego większość używała mieszanki aminokwasów bez metioniny (ang. methionine-free amino acid mixture, AAM): 39/41 NBS, 122/154 NR. W grupie PR, AAM stosowało 20/59 osób. Stosunek AAM do całkowitego spożycia białka mieścił się w zakresie 33-86%. Większość pacjentów w grupach NR i PR stosowała pirydoksynę i betainę (postępowanie niezalecane). Wynik tHcy >100 µM obserwowano u 75% pacjentów PR, 65% NBS oraz mniej niż 50% pacjentów NR. Dla Met najwyższe wartości obserwowano w grupie NR (mediana=304 µM); pozostałe grupy miały >75 µM.

W celu oceny skuteczności terapii, autorzy określili czas do wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i zwichnięcia soczewki (częstych objawów homocystynurii). Objawy te częściej obserwowano u pacjentów NR zdiagnozowanych na podstawie rozpoznania klinicznego niż w grupie NBS. Leczenie dietą z lub bez betainy znacząco zmniejszało ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych: ryzyko względne w grupie NBS wyniosło 0,073 (95% CI: 0,01; 0,533, p<0,001) dla zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz 0,069 (95% CI: 0,022; 0,218, p<0,001) dla zwichnięcia soczewki w porównaniu do cenzurowanych pacjentów z rozpoznaniem klinicznym (naturalny przebieg choroby), przy czym różnica ta była IS. Dla pacjentów NR również zanotowano różnicę pomiędzy pacjentami cenzurowanymi przy diagnozie w porównaniu do ocenianych przy ostatniej wizycie kontrolnej: różnica ta była mniejsza (nie przedstawiono konkretnych wartości, jedynie krzywe K-M) w przypadku zwichnięcia soczewki, gdyż jest to najczęstszy objaw prowadzący do diagnozy homocystynurii. Oznacza to, że włączenie diety ubogiej w metioninę nawet na późniejszym etapie życia jest korzystne dla pacjentów, choć lepsze wyniki uzyskuje się w przypadku rozpoczęcia terapii wcześniej.

W ramach poprzedniego opracowania nie odnaleziono publikacji, spełniających kryteria włączenia do przeglądu, natomiast jako dodatkowe informacje uwzględniono wyniki dwóch badań ankietowych. Przedstawiono w nich, iż w przypadku homocystynurii stosuje się mieszanki aminokwasów wolne od metioniny. Wyniki ankiety wskazywały, że stosowanie diety ubogiej w Met skutkowało znaczącym obniżeniem poziomu Hcy.

Głównym ograniczeniem analizy jest niska jakość badań (w większości opisy przypadków lub serii przypadków), jednak jest to prawdopodobnie spowodowane częstością występowania chorób w populacji (choroby rzadkie: homocystynuria i deficyt MAT I/III oraz ultraradka: deficyt SAHH). We włączonych publikacjach nie wymieniono z nazwy żadnego ze śsspz ze zlecenia oraz w 3 publikacjach nie podano co wchodziło w skład diety ubogiej w metioninę. Dodatkowo, wystąpiły różnice w stosowanych interwencjach: np. u części pacjentów stosowano SAM wraz z dietą ubogą w metioninę.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Śsspz HCU Anamix Infant, HCU Anamix Junior, HCU Cooler, HCU Express, HCU gel, HCU Lophlex, HCU Lophlex LQ są obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach importu docelowego w ocenianych wskazaniach.

Oszacowany wpływ na wydatki z perspektywy NFZ wyniesie ok. 2,81 mln u pacjentów z homocystynurią, 46 tys. z deficytem SAHH oraz 61 tys. z deficytem MAT I/III. Łącznie dla wszystkich 3 wskazań koszt rocznej terapii wyniesie około 2,92 mln zł.

Głównymi ograniczeniami przeprowadzonych oszacowań są założenia, iż liczba sprowadzanych opakowań oraz ceny pozostaną stałe. W porównaniu do danych z 2022 r. obserwuje się wzrost cen (zakres: od 24% do 98%, w zależności od produktu) oraz liczby sprowadzanych opakowań u pacjentów z homocystynurią wiąże się z niemal trzykrotnym zwiększeniem wydatków płatnika względem oszacowań z 2022 r. z około 1,03 mln zł do 2,81 mln zł. Obecnie zgodnie z danymi przekazanymi w zleceniu MZ produkty HCU są sprowadzane dla 31 pacjentów z homocystynurią oraz 1 z deficytem MAT I/III oraz 1 z deficytem SAHH. Mając na uwadze opinię ankietowanego eksperta klinicznego liczba pacjentów z deficytem MAT I/III oraz 1 z deficytem SAHH nie powinna ulec znacznej zmianie.

Opinia eksperta

Otrzymano 1 opinię od Konsultantki Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej. Ekspertka wskazała, że produkty ze zlecenia są stosowane w praktyce klinicznej w przypadku homocystynurii i deficytu MAT I/III. Jako problemy związane ze stosowaniem produktów alternatywnych wskazano brak bezpośredniej dostępności śssp ze względu na brak rejestracji w Polsce, brak porad dietetycznych w ramach NFZ, brak możliwości wyboru innego preparatu przy złej tolerancji oraz wysoką cenę. W swojej opinii ekspertka wskazała na możliwość wprowadzenia zmian, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów: skrócenie czasu i zapewnienie ciągłości realizacji wniosków na import docelowy oraz wprowadzenie porad dietetycznych do koszyka świadczeń gwarantowanych, jak i zatrudnianie dietetyków, szczególnie w placówkach zajmujących się wrodzonymi wadami metabolizmu. Populacje, które mogą bardziej skorzystać z tych preparatów to pacjenci z MAT I/III, u których nie jest możliwe uzyskanie dobrej kontroli na podstawie diety jedynie z podażą białka naturalnego. Dodatkowo, w przypadku dawkowania ekspertka wskazała, iż jest ono „Planowane indywidualnie według tolerancji i wyników biochemicznych, zmienia się w każdym roku w zależności od masy ciała i wyników biochemicznych”.

W swojej opinii Konsultantka Krajowa nie odniosła się do deficytu SAHH.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Barić 2005** Grubbs, Randall et al. "S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency: two siblings with fetal hydrops and fatal outcomes." *Journal of inherited metabolic disease* vol. 33,6 (2010): 705-13. doi:10.1007/s10545-010-9171-x <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20852937/> (data dostępu: 23.06.2025 r.)
- Chien 2005** Chien, Yin-Hsiu et al. "Spectrum of hypermethioninemia in neonatal screening." *Early human development* vol. 81,6 (2005): 529-33. doi:10.1016/j.earlhumdev.2004.11.005 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15935930/> (data dostępu: 23.06.2025 r.)
- Huang 2022** Huang, Yue et al. "The biochemical profile and dietary management in S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency." *Molecular genetics and metabolism reports* vol. 32 100885. 23 Jun. 2022, doi:10.1016/j.ymgmr.2022.100885 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35789945/> (data dostępu: 23.06.2025 r.)
- Couce 2008** Couce, M L et al. "Hypermethioninaemia due to methionine adenosyltransferase I/III (MAT I/III) deficiency: diagnosis in an expanded neonatal screening programme." *Journal of inherited metabolic disease* vol. 31 Suppl 2 (2008): S233-9. doi:10.1007/s10545-008-0811-3 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18500573/> (data dostępu: 23.06.2025 r.)
- Furujo 2018** Furujo, Mahoko et al. Diagnostic Value of the MAT1A Gene Mutations in Methionine Adenosyltransferase I/III Deficiency: Possible Relevance to Various Neurological Manifestations. *Neuropsychiatry*. (2018). 08. 1564-1570. 10.4172/Neuropsychiatry.1000492. <https://www.jneuropsychiatry.org/peer-review/diagnostic-value-of-the-mat1a-gene-mutations-in-methionine-adenosyltransferase-iii-deficiency-possible-relevance-to-var.pdf> (data dostępu: 23.06.2025 r.)
- Grubbs 2010** Grubbs, Randall et al. "S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency: two siblings with fetal hydrops and fatal outcomes." *Journal of inherited metabolic disease* vol. 33,6 (2010): 705-13. doi:10.1007/s10545-010-9171-x <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20852937/> (data dostępu: 23.06.2025 r.)
- Hirabayashi 2013** Hirabayashi, Koichi et al. "Neurologically normal development of a patient with severe methionine adenosyltransferase I/III deficiency after continuing dietary methionine restriction." *Gene* vol. 530,1 (2013): 104-8. doi:10.1016/j.gene.2013.08.025 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23973726/> (data dostępu: 23.06.2025 r.)
- Hübner 2022** Hübner, Vanessa et al. "Methionine Adenosyltransferase I/III Deficiency Detected by Newborn Screening." *Genes* vol. 13,7 1163. 27 Jun. 2022, doi:10.3390/genes13071163 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35885946/> (data dostępu: 23.06.2025 r.)
- Morris 2024** Morris, Andrew A M et al. "Cystathionine β-Synthase Deficiency in the E-HOD Registry-Part II: Dietary and Pharmacological Treatment." *Journal of inherited metabolic disease* vol. 48,1 (2025): e12844. doi:10.1002/jimd.12844 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40095936/> (data dostępu: 23.06.2025 r.)
- Mu 2024** Mu, Jialin et al. "Genetic variation and clinical phenotype analysis of hypermethioninemia caused by MAT1A gene mutation: Case report." *Medicine* vol. 103,51 (2024): e40957. doi:10.1097/MD.00000000000040957 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39705457/> (data dostępu: 23.06.2025 r.)
- Tong 2023** Tong, Fan et al. "Long-term prognosis of 35 patients with methionine adenosyltransferase deficiency based on newborn screening in China." *Frontiers in cell and developmental biology* vol. 10 1059680. 10 Jan. 2023, doi:10.3389/fcell.2022.1059680 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36704196/> (data dostępu: 23.06.2025 r.)
- Zhang 2020** Zhang, Zhilei et al. "Analysis of five cases of hypermethioninemia diagnosed by neonatal screening." *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* vol. 33,1 (2020): 47-52. doi:10.1515/jpem-2019-0285 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31851615/> (data dostępu: 23.06.2025 r.)

Pozostałe publikacje

- Konsensus 2015** Huemer, Martina et al. "Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines." *Journal of inherited metabolic disease* vol. 38,6 (2015): 1007-19. doi:10.1007/s10545-015-9830-z <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25762406/> (data dostępu: 23.06.2025 r.)
- Konsensus 2017** Barić, Ivo et al. "Consensus recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of inherited methylation disorders." *Journal of inherited metabolic disease* vol. 40,1 (2017): 5-20. doi:10.1007/s10545-016-9972-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27671891/> (data dostępu: 23.06.2025 r.)
- Ulotka HCU Anamix Infant** <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/hcu-anamix-infant.html> (data dostępu: 23.06.2025 r.)

Ulotka HCU Anamix Junior	https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/hcu-anamix-junior.html (data dostępu: 23.06.2025 r.)
HCU Cooler	https://www.vitaflousa.com/sites/g/files/lpfasi266/files/2020-06/HCU%20Cooler%20System.pdf (data dostępu: 23.06.2025 r.)
HCU Express	https://navamedic.com/wp-content/uploads/2024/02/HCU-express-Datacard.pdf (data dostępu: 23.06.2025 r.)
HCU gel	https://www.vitaflousa.com/sites/g/files/lpfasi266/files/2023-01/HCU-gel-datasheet.pdf (data dostępu: 23.06.2025 r.)
HCU Lophlex LQ	https://www.nutriciametabolics.com/en-us/wp-content/uploads/2023/09/ProductDetails-HCULophlexLQ.pdf (data dostępu: 23.06.2025 r.)
HCU Lophlex	https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/hcu-lophlex-powder.html (data dostępu: 23.06.2025 r.)

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (data wyszukiwania: 04.06.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	HCU Anamix Infant - Schema: all	0
#2	HCU Anamix Junior[Title/Abstract] - Schema: all	0
#3	HCU Cooler[Title/Abstract]	40
#4	HCU Express[Title/Abstract] - Schema: all	0
#5	HCU gel[Title/Abstract]	3
#6	HCU Lophlex[Title/Abstract] - Schema: all	0
#7	HCU Lophlex LQ[Title/Abstract] - Schema: all	0
#8	Homocystinuria[Title/Abstract]	1 884
#9	"Homocystinuria"[Mesh]	1 872
#10	cbs[Title/Abstract]	11 317
#11	HCU[Title/Abstract]	596
#12	deficien*[Title/Abstract]	639 815
#13	#8 OR #11	2 391
#14	cystathionine-beta synthase[Title/Abstract]	2 729
#15	#10 OR #14	12 287
#16	#12 AND #15	888
#17	#9 OR #13 OR #16	3 538
#18	"Hypermethioninemia" [Supplementary Concept]	51
#19	hypermethioninemia[Title/Abstract]	170
#20	hydrolase[Title/Abstract]	32 838
#21	S-adenosylhomocysteine[Title/Abstract]	2 204
#22	#12 AND #20 AND #21	111
#23	#18 OR #19 OR #22	280
#24	Mudd's disease	56
#25	MAT I/III[Title/Abstract]	45
#26	MAT[Title/Abstract]	13 235
#27	Methionine adenosyltransferase I/III[Title/Abstract]	40
#28	#25 OR #26 OR #27	13 251
#29	#12 AND #28	327
#30	#18 OR #24 OR #29	407
#31	amino acid[Title/Abstract]	402 038
#32	methionine[Title/Abstract]	59 015
#33	supplemen*[Title/Abstract]	478 576
#34	mixtur*[Title/Abstract]	314 973
#35	diet[Title/Abstract]	450 677
#36	diet*[Title/Abstract]	768 211
#37	#31 OR #32	449 05
#38	#33 OR #34 OR #35 OR #36	1 427 065

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#39	#37 AND #38	40 61
#40	#23 OR #30	605
#41	#9 OR #13 OR #16 from 2022 - 2025	411
#42	#40 OR #41	1 011
#43	#39 AND #42	104

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 04.06.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	HCU Anamix Infant.ab,kw,ti.	0
2	HCU Anamix Junior.ab,kw,ti.	0
3	HCU Cooler.ab,kw,ti.	0
4	HCU Express.ab,kw,ti.	0
5	HCU gel.ab,kw,ti.	0
6	HCU Lophlex.ab,kw,ti.	0
7	HCU Lophlex LQ.ab,kw,ti.	0
8	homocystinuria.ab,kw,ti.	2 339
9	exp homocystinuria/ or exp cystathionine beta-synthase deficiency/	3 488
10	cbs.ab,kw,ti.	13 563
11	HCU.ab,kw,ti.	1 090
12	deficien*.ab,kw,ti.	836 178
13	8 or 11	3 275
14	cystathionine-beta synthase.ab,kw,ti.	3 344
15	10 or 14	14 689
16	12 and 15	1 242
17	9 or 13 or 16	5 600
18	exp S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency/	14
19	hypermethioninemia.ab,kw,ti.	216
20	hydrolase.ab,kw,ti.	36 077
21	S-adenosylhomocysteine.ab,kw,ti.	2 563
22	12 and 20 and 21	127
23	18 or 19 or 22	333
24	exp methionine adenosyltransferase deficiency/	21
25	Mudd's disease.ab,kw,ti.	3
26	MAT I/III.ab,kw,ti.	57
27	MAT.ab,kw,ti.	16 154
28	Methionine adenosyltransferase I/III.ab,kw,ti.	44
29	26 or 27 or 28	16 175
30	12 and 29	418
31	24 or 25 or 30	429
32	amino acid.ab,kw,ti.	439 585
33	methionine.ab,kw,ti.	63 862
34	supplemen*.ab,kw,ti.	615 029
35	mixtur*.ab,kw,ti.	362 990

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
36	diet.ab,kw,ti.	595 486
37	diet*.ab,kw,ti.	980 203
38	32 or 33	490 361
39	34 or 35 or 36 or 37	1 789 138
40	38 and 39	46 538
41	limit 17 to yr="2022 -Current"	691
42	23 or 31 or 41	1 392
43	40 and 42	147

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 04.06.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(HCU Anamix Infant):ti,ab,kw	0
#2	(HCU Anamix Junior):ti,ab,kw	0
#3	(HCU Express):ti,ab,kw	0
#4	(HCU gel):ti,ab,kw	0
#5	(HCU Lophlex):ti,ab,kw	0
#6	(HCU Lophlex LQ):ti,ab,kw	0
#7	MeSH descriptor: [Homocystinuria] explode all trees	9
#8	(homocystinuria):ti,ab,kw	37
#9	(cystathionine beta-synthase deficiency):ti,ab,kw	14
#10	(HCU):ti,ab,kw	77
#11	(CBS):ti,ab,kw	437
#12	(cystathionine-beta synthase):ti,ab,kw	26
#13	(deficien*):ti,ab,kw	34 483
#14	#11 or #12	448
#15	#13 and #14	21
#16	#7 or #8 or #9 or #10 or #15	113
#17	(S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency):ti,ab,kw	0
#18	(hypermethioninemia):ti,ab,kw	1
#19	(hydrolase):ti,ab,kw	502
#20	(S-adenosylhomocysteine):ti,ab,kw	51
#21	MeSH descriptor: [S-Adenosylhomocysteine] explode all trees	14
#22	#20 or #21	51
#23	#13 and #19 and #22	0
#24	#17 or #18 or #23	1
#25	MeSH descriptor: [Methionine Adenosyltransferase] explode all trees	1
#26	(methionine adenosyltransferase):ti,ab,kw	2
#27	#25 or #26	2
#28	#13 and #27	1
#29	#24 or #28	2
#30	(methionine adenosyltransferase deficiency):ti,ab,kw	1
#31	(Mudd's disease):ti,ab,kw	0
#32	(MAT):ti,ab,kw	1 414

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#33	(I III):ti,ab,kw	56 219
#34	(Methionine adenosyltransferase I III):ti,ab,kw	1
#35	#32 and #33	52
#36	#34 or #35	52
#37	#13 and #36	2
#38	#30 or #31 or #37	2
#39	(amino acid):ti,ab,kw	9 317
#40	(methionine):ti,ab,kw	1 262
#41	(supplemen*):ti,ab,kw	92 301
#42	(mixtur*):ti,ab,kw	12 860
#43	(diet):ti,ab,kw	82 026
#44	(diet*):ti,ab,kw	122 350
#45	#39 or #40	10 209
#46	#41 or #42 or #43 or #44	187 356
#47	#45 and #46	4 005
#48	#16 with Cochrane Library publication date Between Feb 2022 and Jun 2025	31
#49	#29 or #38 or #48	33
#50	#47 and #49	7

11.2. Diagram selekcji publikacji

