Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Basecal 200

we wskazaniach:

acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, acyduria glutarowa, deficyt beta-ketotiolazy, choroba syropu klonowego

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację

OTOW.414.4.2026

Data ukończenia: 8 października 2026 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 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 202 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy*

*Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy)*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: (nie dotyczy)*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem nie dotyczy o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy.*

*Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r.*
o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)[2)].
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: (nie dotyczy).*

[1] podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)

[2] podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253).

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia ... 4
2. Wytyczne kliniczne ... 9
5. *Leczenie podczas dekompensacji metabolicznej* ... 16
9. Leczenie przewlekłe ... 17
3. Opinie ekspertów klinicznych ... 25
4. Alternatywne technologie medyczne ... 28
5. Wskazanie dowodów naukowych ... 30
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych ... 30
5.2. Opis badań włączonych do analizy ... 30
5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu ... 32
5.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 35
5.5. Podsumowanie ... 35
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 37
7. Rekomendacje dotyczące finansowania w innych krajach ... 40
8. Kluczowe informacje ... 41
9. Źródła ... 46
10. Załączniki ... 48
10.1. Strategia wyszukiwania publikacji ... 48

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 22.05.2026 r., znak PLD.45341.632.2026.1.KSz (data wpływu do AOTMiT: 26.05.2026 r.) oraz pismem z dnia 12.06.2026 r., znak PLD.45341.632.2026.3.KsZ (data wpływu do AOTMiT: 15.06.2026 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż): Basecal 200 (proszek) we wskazaniach:

- acyduria metylomalonowa,
- acyduria izowalerianowa,
- acyduria propionowa,
- acyduria glutarowa,
- deficyt beta – ketotiolazy,
- choroba syropu klonowego.

Nie odnaleziono informacji dotyczących dopuszczenia do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej ocenianego śsspż (brak wpisu do rejestru produktów objętych powiadomieniem o pierwszym wprowadzeniu do obrotu[3]).

Basecal 200 nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące śsspż Basecal 200.

Tabela 1. Informacje dotyczące śsspż Basecal 200

Nazwa produktu	Basecal 200
Zawartość opakowania	30 saszetek x 43 g proszku
Skład jakościowy i ilościowy	Basecal 200 to bezbiałkowy preparat odżywczy w postaci proszku, zawierający węglowodany, tłuszcze, witaminy, składniki mineralne, pierwiastki śladowe oraz długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe (LCP), w tym kwas arachidonowy (AA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA).
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania roztworu doustnego.
Wskazania	Postępowanie dietetyczne u pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu białek, wymagającymi stosowania diety niskobiałkowej, od 3. roku życia.
Dawkowanie	Dawkowanie preparatu Basecal 200 powinno być ustalane indywidualnie przez lekarza lub dietetyka i zależy od wieku pacjenta, masy ciała oraz jego stanu klinicznego.
Podmiot odpowiedzialny	Vitaflo
Inne informacje	Produkt może być stosowany wyłącznie u pacjentów z potwierdzonymi wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu, pod ścisłym nadzorem lekarza. Odpowiedni do stosowania u pacjentów od 3. roku życia. Nie jest przeznaczony do stosowania jako jedyne źródło pożywienia. Wyłącznie do żywienia dojelitowego.

Źródło: *https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/basecal.pdf (data dostępu: 13.08.2026 r.)*

Problem zdrowotny

Acyduria metylomalonowa (MMA)

ICD-10: E71.1 Inne zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach

Acyduria (kwasica) metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria, MMA) jest wywołana niedoborem/defektem enzymu mutazy metylomalonylo-CoA (MCM) lub jego kofaktora: witaminy B12. MCM ogranicza konwersję

[3] https://e.sanepid.gov.pl/spoz/rpop (data dostępu: 13.08.2026 r.)

metylomalonylo-CoA do bursztynylo-CoA i jest współodpowiedzialny za rozkład i prawidłowy metabolizm białek oraz niektórych tłuszczów. Istnieje wiele wariantów acydurii metylomalonowej w zależności od rodzaju mutacji. W obrazie klinicznym dominuje ciężka postać kwasicy; z kolei w moczu wydalany jest kwas metylomalonowy, którego stężenie stwierdza się również we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym u poważnie chorych pacjentów. MMA należy do grupy chorób wrodzonych wad metabolizmu. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny.

Epidemiologia

Częstość występowania acydurii metylomalonowej w Europie szacuje się pomiędzy 1:48 000 a 1:61 000 urodzeń.

Leczenie

Dieta z ograniczeniem aminokwasów: izoleucyny, metioniny, treoniny i waliny. W postaciach kobalaminozależnych choroby suplementacja witaminą B12.

Rokowanie

Rokowanie jest korzystniejsze u chorych z późnym początkiem choroby. Rokowania są ogólnie słabe pomimo terapii dietą niskobiałkową i karnityną, z wyjątkiem form MMA reagujących na witaminę B12 (głównie MMA cblA, cblB), które, jeśli zostaną szybko zdiagnozowane i leczone w odpowiednim czasie mają lepsze rokowania.

Źródło: AOTMiT nr OT.4211.39.2024, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/197/RPT/OT.4211.39.2024_MMA_PA_8201_BIP.pdf (dostęp: 13.08.2026 r.)

Acyduria izowalerianowa (IVA)

ICD-10: E71.1 Inne zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach

Acyduria izowalerianowa (IVA) jest rzadką chorobą metaboliczną dziedziczoną w sposób autosomalny recesywny, zaliczaną do grupy kwasic organicznych. Obraz kliniczny choroby jest heterogenny i obejmuje zarówno ciężką postać noworodkową przebiegającą z ostrą dekompensacją metaboliczną, jak i później ujawniające się, nieswoiste objawy, w tym zaburzenia wzrastania oraz opóźnienie rozwoju psychoruchowego. Niezależnie od fenotypu klinicznego wszyscy pacjenci są narażeni na wystąpienie okresowych epizodów ostrej dekompensacji metabolicznej. W czasie kryzysów metabolicznych charakterystycznym wynikiem badań laboratoryjnych jest zwiększone wydalanie z moczem pochodnych kwasu izowalerianowego**.**

Epidemiologia

Dostępne dane epidemiologiczne dotyczące acydurii izowalerianowej są ograniczone. Najbardziej wiarygodne oszacowania pochodzą z programów badań przesiewowych noworodków i wskazują, że częstość występowania choroby w populacji noworodków wynosi około 1:50 000-1:150 000 żywych urodzeń.

Leczenie

Leczenie acydurii izowalerianowej (IVA) wymaga stosowania diety niskobiałkowej przez całe życie. Dzieci, u których rozpoznano IVA, powinny pozostawać pod opieką dietetyka specjalizującego się w chorobach metabolicznych, który dostosuje dietę do indywidualnych potrzeb pacjenta, zapewniając prawidłowy wzrost i rozwój. W niektórych przypadkach konieczna jest suplementacja preparatami aminokwasowymi o ograniczonej zawartości leucyny. W celu usuwania nadmiaru kwasu izowalerianowego mogą być stosowane L-karnityna oraz glicyna. W sytuacjach zwiększonego stresu metabolicznego, takich jak choroba lub okres głodzenia, konieczne jest wdrożenie leczenia doraźnego polegającego na stosowaniu diety anabolicznej. Pomocne może być czasowe ograniczenie, lecz niecałkowita eliminacja, naturalnego białka z diety przez okres 12-24 godzin, pod warunkiem jednoczesnego zapewnienia dodatkowej podaży energii w celu utrzymania stanu anabolizmu.

Rokowanie

Rokowanie u pacjentów, u których rozpoznanie ustalono w ramach badań przesiewowych noworodków, jest bardzo dobre. Przy odpowiednim postępowaniu metabolicznym możliwe jest osiągnięcie prawidłowego rozwoju neurologicznego. Natomiast u pacjentów, u których choroba ujawniła się objawowo, mogą wystąpić istotne następstwa neurologiczne, w tym opóźnienie rozwoju neurorozwojowego, szczególnie w przypadkach ciężkiej kwasicy metabolicznej i hiperamonemii.

Źródło: https://www.orpha.net/en/disease/detail/33?name=sovaleric%20acidaemia&mode=name (data dostępu: 13.08.2026 r.)

Acyduria propionowa (PA)

ICD-10: E71.1 Inne zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach

Acyduria (kwasica) propionowa (ang. propionic acidemia, PA) to organiczna kwasica spowodowana przez niedobór karboksylazy propionylo-CoA zależnej od biotyny. Podczas przemiany aminokwasów: izoleucyny,

waliny, metioniny i treoniny, a także nieparzystołańcuchowych kwasów tłuszczowych i cholesterolu następuje ich degradacja do propionylo-CoA. Związek ten jest następnie konwertowany przez karboksylazę propionylo-CoA do metylomalonylo-CoA. Niedobór karboksylazy powoduje powstanie kwasu propionowego, który w ostrej postaci choroby gromadzi się, prowadząc do zaburzeń biochemicznych, w tym głębokiej kwasicy metabolicznej (z powodu produkcji ciał ketonowych i akumulacji kwasów organicznych), hipoglikemii i hiperamonemii. Choroba charakteryzuje się zagrażającymi życiu epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi oraz powikłaniem w postaci kardiomiopatii. PA należy do grupy wrodzonych wad metabolizmu. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny.

Epidemiologia

Częstość występowania choroby szacuje się na około 1:50 000 – 1:100 000.

Leczenie

Dieta z ograniczeniem prekursorów kwasu propionowego, tj. izoleucyny, metioniny, treoniny i waliny. Suplementacja karnityny.

Rokowanie

Wczesne wykrycie i leczenie prowadzi do spadku śmiertelności w pierwszym roku życia i zwiększa przeżycie we wczesnym dzieciństwie. Dzięki zastosowaniu leczenia można uniknąć ostrych przełomów z hiperamonemią, co zmniejsza ryzyko zgonu oraz wystąpienia upośledzenia umysłowego i niedowładów (zespołu pozapiramidowego). Jednakże odsetek pacjentów z zaburzeniami rozwoju poznawczego wśród pacjentów z acydurią propionową wciąż pozostaje wysoki. Opcją terapeutyczną jest wczesna transplantacja wątroby, ale jej wpływ na dalsze rokowanie nadal nie jest w pełni wyjaśniony i konieczne są dalsze badania.

Źródło: AOTMiT nr OT.4211.39.2024, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/197/RPT/OT.4211.39.2024_MMA_PA_8201_BIP.pdf (dostęp: 13.08.2026 r.)

Acyduria glutarowa (GA)

ICD-10: E72.3 Zaburzenia przemian lizyny i hydroksylizyny

Acyduria glutarowa typu I (GA-I, glutaric acidemia type I) jest rzadką, dziedziczoną autosomalnie recesywnie chorobą metaboliczną należącą do grupy kwasic organicznych. Schorzenie jest spowodowane niedoborem dehydrogenazy glutarylo-CoA, enzymu uczestniczącego w katabolizmie lizyny, hydroksylizyny i tryptofanu. Defekt metaboliczny prowadzi do gromadzenia się toksycznych metabolitów, przede wszystkim kwasu glutarowego i 3-hydroksyglutarowego, które wywierają szkodliwy wpływ na ośrodkowy układ nerwowy.

Epidemiologia

Częstość występowania choroby na świecie szacuje się na około 1 przypadek na 100 000 żywych urodzeń.

Leczenie

Codzienne postępowanie terapeutyczne obejmuje stosowanie diety ubogiej w lizynę oraz suplementację L-karnityną, a także szybkie wdrażanie leczenia doraźnego w przypadku chorób współistniejących. W trakcie ostrych epizodów dekompensacji metabolicznej postępowanie obejmuje przede wszystkim zwiększenie podaży energii (o 20-100% powyżej zalecanego dziennego spożycia), czasowe wyeliminowanie naturalnego białka z diety na 24-48 godzin, a następnie jego stopniowe ponowne wprowadzanie, podwojenie dawki L-karnityny oraz ścisłe monitorowanie stężenia glukozy, gospodarki elektrolitowej i wodnej, a także stężenia mocznika i parametrów czynności wątroby przez odpowiednio wykwalifikowany, interdyscyplinarny zespół specjalistów. Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia doraźnego ma kluczowe znaczenie dla zapobiegania uszkodzeniu neuronów oraz rozwojowi wtórnej dystonii.

Rokowanie

Rokowanie zależy od wczesnego rozpoznania choroby oraz konsekwentnego prowadzenia leczenia i postępowania terapeutycznego. Niedobór dehydrogenazy glutarylo-CoA (GDD, *glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency*) jest obecnie uznawany za chorobę neurometaboliczną poddającą się skutecznemu leczeniu.

Źródło: https://www.orpha.net/en/disease/detail/25?name=Glutaric%20acidemia&mode=name (data dostępu: 13.08.2026 r.)

Deficyt beta – ketotiolazy (BKTD)

ICD-10: E71.1 Inne zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach

Rzadka, genetycznie uwarunkowana kwasica organiczna, wpływająca na metabolizm ciał ketonowych oraz katabolizm izoleucyny, charakteryzująca się nawracającymi epizodami kwasicy ketonowej, którym towarzyszą

wymioty, duszność, zaburzenia oddychania, hipotonia, letarg oraz śpiączka. Objawy choroby pojawiają się zwykle w okresie niemowlęcym, a epizody dekompensacji metabolicznej najczęściej ustępują do okresu dojrzewania.

Epidemiologia

Szacowana częstość występowania choroby przy urodzeniu wynosi od 1 na 100 000 do 1 na 230 000 żywych urodzeń na świecie.

Leczenie

W przebiegu przełomu ketokwasicowego należy niezwłocznie wdrożyć dożylne podawanie płynów zawierających glukozę i elektrolity. W celu leczenia kwasicy należy zastosować wodorowęglan sodu (początkowo w dawce 1 mmol/kg masy ciała podawanej przez 10 minut, a następnie w ciągłym wlewie). Korzystne może być również stosowanie suplementacji L-karnityną. Dializoterapia jest skuteczna, jednak zwykle nie jest konieczna. Pacjenci nieprzytomni oraz chorzy z ciężką dusznością mogą wymagać wentylacji mechanicznej.

Długoterminowe postępowanie terapeutyczne obejmuje unikanie głodzenia (a także dożylne podawanie glukozy w przypadku gorączki lub wymiotów) oraz u dzieci, umiarkowane ograniczenie podaży białka do 1,5-2,0 g/kg masy ciała na dobę. Zaleca się również unikanie diety bogatotłuszczowej (ketogennej) oraz stosowanie L-karnityny u pacjentów z jej niedoborem. Ograniczanie nadmiernej podaży izoleucyny może potencjalnie zmniejszać ryzyko powikłań neurologicznych, jednak obecnie brak jest dowodów naukowych potwierdzających skuteczność takiego postępowania.

Rokowanie

Rokowanie jest zazwyczaj dobre, pod warunkiem wczesnego rozpoznania choroby i właściwego leczenia, umożliwiającego zapobieganie epizodom kwasicy ketonowej.

Źródło: https://www.orpha.net/en/disease/detail/134?name=Beta-ketothiolase%20deficiency&mode=name (data dostępu: 13.08.2026 r.)

Choroba syropu klonowego (MSUD)

ICD-10: E71.0 Choroba syropu klonowego

Rzadka, dziedziczna choroba metabolizmu aminokwasów rozgałęzionych, klasycznie charakteryzująca się występowaniem wkrótce po urodzeniu zaburzeń karmienia, letargu, wymiotów oraz charakterystycznego zapachu syropu klonowego wyczuwalnego w woskowinie usznej (a później również w moczu). W przypadku braku leczenia choroba prowadzi do postępującej encefalopatii oraz ośrodkowej niewydolności oddechowej. Wyróżnia się cztery częściowo nakładające się fenotypy kliniczne choroby: klasyczny, pośredni, okresowy (intermittent) oraz tiaminozależny.

Epidemiologia

Częstość występowania choroby syropu klonowego (MSUD) przy urodzeniu szacuje się na około 1 przypadek na 150 000 żywych urodzeń.

Klasyczna postać choroby może stanowić 50-75% wszystkich przypadków MSUD.

Dostępne dane wskazują, że postać pośrednia choroby syropu klonowego (intermediate MSUD) może odpowiadać za około 30% wszystkich przypadków MSUD.

Postać tiaminozależna choroby syropu klonowego (thiamine-responsive MSUD) wydaje się występować bardzo rzadko.

Brakuje danych pozwalających określić, jaki odsetek pacjentów stanowią osoby z okresową postacią choroby syropu klonowego (intermittent MSUD), jednak przypuszcza się, że postać ta jest niedostatecznie rozpoznawana.

Leczenie

Klasyczna postać choroby syropu klonowego (MSUD) u noworodków stanowi stan nagły wymagający natychmiastowej interwencji medycznej. Ostre postępowanie lecznicze wymaga intensywnego wspomagania anabolizmu białkowego poprzez podawanie glukozy wraz z insuliną, dożylnych emulsji tłuszczowych, monitorowanie stężeń aminokwasów w osoczu oraz suplementację izoleucyny i waliny. Często konieczne jest zastosowanie hemodializy. Po stabilizacji stanu klinicznego niemowlęta wymagają stosowania wysokokalorycznych preparatów niezawierających aminokwasów rozgałęzionych (BCAA), ograniczenia podaży leucyny w diecie oraz ścisłego monitorowania w poradni chorób metabolicznych. Pacjenci muszą przestrzegać restrykcyjnej diety przez całe życie, a w okresie ciąży wymagają szczególnie uważnego nadzoru metabolicznego. Skuteczną metodą leczenia może być również ortotopowy przeszczep wątroby.

Leczenie postaci pośredniej choroby syropu klonowego (intermediate MSUD) jest podobne do leczenia postaci klasycznej. Niemowlęta wymagają stosowania wysokokalorycznych preparatów niezawierających aminokwasów rozgałęzionych (BCAA), ograniczenia podaży leucyny w diecie oraz ścisłego monitorowania w poradni metabolicznej. Postępowanie w przypadku ostrej dekompensacji metabolicznej wymaga intensywnego wspomagania anabolizmu białkowego poprzez podawanie glukozy wraz z insuliną, dożylne emulsje tłuszczowe, monitorowanie stężeń aminokwasów w osoczu oraz suplementację izoleucyny i waliny. Pacjenci muszą przestrzegać ścisłej diety przez całe życie, aby zapobiegać epizodom ostrej dekompensacji metabolicznej. Szczególnie istotne jest również prowadzenie ścisłego nadzoru metabolicznego w okresie ciąży.

Pacjenci z okresową postacią choroby syropu klonowego (*intermittent MSUD*) tolerują prawidłową podaż leucyny w diecie i na co dzień nie wymagają leczenia. Powinni jednak pozostawać pod regularną opieką poradni chorób metabolicznych oraz posiadać plan postępowania mający na celu zapobieganie ostrej dekompensacji metabolicznej, obejmujący stosowanie diety wysokokalorycznej i niskobiałkowej w okresach choroby.

Leczenie ostrej dekompensacji metabolicznej wymaga intensywnego wspomagania anabolizmu białkowego, co może obejmować podawanie glukozy wraz z insuliną, dożylne emulsje tłuszczowe, monitorowanie stężeń aminokwasów w osoczu oraz suplementację izoleucyny i waliny.

Rokowanie

Rokowanie jest dobre u pacjentów, u których choroba została wcześnie rozpoznana, szybko wdrożono odpowiednie leczenie oraz którzy przestrzegają ścisłej diety przez całe życie.

Źródło: https://www.orpha.net/en/disease/detail/268145?name=Maple%20Syrup%20Urine%20Disease&mode=name, https://www.orpha.net/en/disease/detail/268173?name=Maple%20Syrup%20Urine%20Disease&mode=name, https://www.orpha.net/en/disease/detail/268162?name=Maple%20Syrup%20Urine%20Disease&mode=name, https://www.orpha.net/en/disease/detail/268184?name=Maple%20Syrup%20Urine%20Disease&mode=name, https://www.orpha.net/en/disease/detail/511?name=Maple%20Syrup%20Urine%20Disease&mode=name (data dostępu: 13.08.2026 r.)

2. Wytyczne kliniczne

W dniach 17.08.2026 r. i 19.08.2026 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej dla ocenianych wskazań. W ramach wyszukiwania przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (http://www.g-i-n.net/);
- Turning Research into Practice – TRIP (https://www.tripdatabase.com/);
- National Institute for Health and Care Excellence (http://guidance.nice.org.uk/CG);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (https://www.sign.ac.uk/guidelines);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (https://kce.fgov.be/);
- National Health and Medical Research Council (https://nhmrc.gov.au/);
- New Zealand Guidelines Group (https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group);
- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką:
  - Polskie Towarzystwo Dietetyki, PTD (https://ptd.org.pl/);
  - Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci, PTDK (https://ptzkd.org/standardy/);
  - 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);
- strony towarzystw naukowych oraz sieci związanych z dziedzicznymi chorobami metabolicznymi:
  - European network and registry for homocystinurias and methylation defects (E-HOD) https://www.e-hod.org/health-care-professionals/guidelines-and-recommendations/;
  - British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG), http://www.bimdg.org.uk/site/index.asp;
  - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI), https://gmdi.org/Members/Clinical-Practice-Tools/Nutrition-Guidelines.

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *maple syrup urine disease, MSUD, beta ketothiolase deficiency, glutaric aciduria, isovaleric acidemia, methylmalonic acidemia, propionic acidemia.*

W ramach wyszukiwania odnaleziono 14 dokumentów wytycznych:

- *Europejski Konsensus Ekspertów z 2023 roku (Boy 2023) – dot. diagnostyki i postępowania u osób z acydurią glutarynową typu 1;*
- *Europejskie wytyczne 2025 roku (Thimm 2025) – dot. diagnostyki i leczenia niedoboru dehydrogenazy izowalerylo-CoA (izowalerianemia);*
- *Amerykańsko Kanadyjski Konsensus Ekspertów z 2019 roku (Jurecki 2019) – dot. postępowania żywieniowego w kwasicy propionowej (PA);*
- *Międzynarodowy Konsensus Ekspertów z 2021 roku (Forny 2021) – dot. diagnostyki i leczenia kwasicy metylomalonowej (MMA) oraz kwasicy propionowej (PA);*
- *Transeuropejski Konsensus Ekspertów z 2021 roku (Baumgartner 2021) – dot. diagnostyki i leczenia kwasicy metylomalonowej (MMA) oraz kwasicy propionowej (PA);*
- *ERKNet i MetabERN 2024 – dot. postępowania klinicznego w leczeniu nerek w kwasicy metylomalonowej (MMA);*
- *Amerykańskie wytyczne Fraizer 2014 – dot. leczenia choroby syropu klonowego (MSUD);*
- *Amerykańskie wytyczne Blackburn 2017 – dot. postępowania w chorobie syropu klonowego (MSUD);*
- *Konsensus Ekspertów z Iranu z 2025 roku – dot. m. in. leczenia pacjentów z MSUD;*
- *Konsensus Ekspertów z Arabii Saudyjskiej z 2026 r. – dotyczą postępowania dietetycznego w chorobach metabolicznych (w tym w MSUD) u noworodków i niemowląt;*

- *Międzynarodowe wytyczne Servais 2026 – dot. leczenia w ostrej dekompensacji metabolicznej w chorobie syropu klonowego (MSUD);*
- *New England Consortium of Metabolic Programs z 2020 roku – dot. diagnostyki i terapii w ostrej fazie MSUD – dekompensacja metaboliczna;*
- *Brytyjskie zalecenia z 2020 roku (BIMDG 2020) – dot. postępowania dietetycznego u dzieci z różnymi zaburzeniami, w których stosowanie terapii dietą może przynieść korzyści;*
- *polskie zalecenia dietetyczne w pediatrii z 2020 roku – dot. postępowania dietetycznego w pediatrii w wybranych wadach metabolizmu.*

Odnalezione wytyczne kliniczne są zasadniczo spójne w zakresie ogólnych celów postępowania dietetycznego w analizowanych wrodzonych wadach metabolizmu. W ramach zaleceń odnoszących się do terapii żywieniowej wskazywano, że kluczowym elementem postępowania jest ograniczenie spożycia białka naturalnego lub wybranych aminokwasów, których metabolizm prowadzi do kumulacji toksycznych metabolitów. W wytycznych opisywano zasadność stosowania diet o obniżonej zawartości białka, specjalistycznych mieszanek aminokwasowych, a także – zależnie od wskazania i sytuacji klinicznej – produktów niskobiałkowych lub niezawierających białka naturalnego bądź określonych aminokwasów. Jednocześnie konsekwentnie podkreślano potrzebę zapewnienia odpowiedniej podaży energii, w tym kalorii pochodzących ze źródeł pozabiałkowych, w celu ograniczenia katabolizmu, zmniejszenia ryzyka dekompensacji metabolicznej oraz utrzymania prawidłowego wzrastania i rozwoju pacjenta. Wspólnym elementem zaleceń jest również potrzeba indywidualizacji postępowania, stałego monitorowania biochemicznego i klinicznego oraz wdrażania planów awaryjnych w sytuacjach zwiększonego ryzyka dekompensacji metabolicznej, takich jak infekcje, głodzenie, zabiegi operacyjne lub inne stany stresu metabolicznego. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku deficytu beta-ketotiolazy, pomimo wskazywania na teoretyczne korzyści wynikające z umiarkowanego ograniczenia podaży białka w celu zmniejszenia obciążenia izoleucyną, autorzy wytycznych podkreślali brak wystarczających dowodów potwierdzających zasadność takiego postępowania.

W przypadku acydurii metylomalonowej na konieczność ograniczenia podaży białka naturalnego, zwłaszcza aminokwasów propiogennych, przy równoczesnym zapewnieniu wystarczającej podaży energii i unikaniu głodzenia wskazywały przede wszystkim wytyczne Forny 2021, Baumgartner 2021, ERKNet i MetabERN 2024, BIMDG 2020 oraz polskie zalecenia dietetyczne w pediatrii z 2020 r. Zalecenia te podkreślają znaczenie szybkiego rozpoczęcia leczenia w przypadku podejrzenia choroby lub ostrej dekompensacji metabolicznej, obejmującego zahamowanie katabolizmu, czasowe ograniczenie lub wstrzymanie podaży białka, intensywne leczenie hiperamonemii oraz stosowanie L-karnityny i hydroksykobalaminy u pacjentów reagujących na witaminę B12. W leczeniu przewlekłym celem jest utrzymanie stabilności metabolicznej, zapobieganie powikłaniom narządowym i zapewnienie prawidłowego rozwoju, przy czym zakres restrykcji dietetycznych powinien być dostosowywany indywidualnie do tolerancji białka i stanu klinicznego pacjenta.

W odniesieniu do acydurii izowalerianowej spójne zalecenia dotyczące ograniczenia podaży leucyny poprzez kontrolę spożycia naturalnego białka, przy jednoczesnym unikaniu nadmiernej restrykcji, przedstawiono w wytycznych Thimm 2025, BIMDG 2020 oraz polskich zaleceniach dietetycznych w pediatrii z 2020 r. W ostrej dekompensacji, zgodnie z wytycznymi Thimm 2025, zaleca się szybkie zahamowanie katabolizmu poprzez wysoką podaż energii, nawodnienie, czasowe ograniczenie lub przerwanie podaży białka oraz stosowanie leczenia metabolicznego, w tym L-karnityny i glicyny. W leczeniu długoterminowym podkreśla się konieczność zapewnienia co najmniej minimalnej bezpiecznej podaży białka oraz możliwość zastosowania mieszanek aminokwasowych bez leucyny, gdy tolerancja naturalnego białka jest niewystarczająca; podobne ogólne założenia dietetyczne wskazano również w BIMDG 2020.

Dla acydurii propionową potrzebę ograniczenia aminokwasów będących prekursorami propionianu, tj. izoleucyny, waliny, metioniny i treoniny, przede wszystkim poprzez kontrolę podaży naturalnego białka, wskazano w wytycznych Jurecki 2019, Forny 2021, Baumgartner 2021, BIMDG 2020 oraz polskich zaleceniach dietetycznych w pediatrii z 2020 r. Jednocześnie wytyczne Jurecki 2019 i Baumgartner 2021 zwracają uwagę, że dieta nie może prowadzić do niedożywienia ani niedoborów aminokwasów egzogennych, dlatego całkowita podaż białka i energii powinna być ustalana indywidualnie, z uwzględnieniem wieku, wzrastania, stanu klinicznego i tolerancji metabolicznej. W ostrej fazie choroby lub dekompensacji wytyczne Jurecki 2019, Forny 2021 oraz Baumgartner 2021 zalecają agresywne postępowanie ukierunkowane na zahamowanie katabolizmu, czasowe wstrzymanie białka na ograniczony czas, następnie jego stopniowe przywracanie, podaż glukozy i lipidów, L- karnityny oraz leczenie hiperamonemii.

W przypadku acydurii glutarowej typu 1 zalecenia dotyczące wczesnego wdrożenia leczenia metabolicznego, obejmującego dietę ubogą w lizynę, suplementację karnityny oraz postępowanie awaryjne w sytuacjach ryzyka katabolizmu, przedstawiono przede wszystkim w wytycznych Boy 2023, a ogólne założenia dietetyczne

potwierdzono również w BIMDG 2020. Wytyczne Boy 2023 wskazują, że u dzieci do 6. roku życia silnie zaleca się dietę niskolizynową oraz stosowanie mieszanek aminokwasowych pozbawionych lizyny, o obniżonej zawartości tryptofanu i wzbogaconych w argininę. Po ukończeniu 6 lat, zgodnie z tymi wytycznymi, dopuszczalne jest złagodzenie restrykcji i przejście na dietę kontrolowaną pod względem podaży białka, przy dalszym unikaniu nadmiernego spożycia produktów bogatych w lizynę. Wytyczne Boy 2023 podkreślają również, że leczenie powinno być rozpoczęte natychmiast po podejrzeniu choroby, jeszcze przed ostatecznym potwierdzeniem rozpoznania.

W przypadku choroby syropu klonowego spójne zalecenia dotyczące ograniczenia podaży aminokwasów rozgałęzionych, zwłaszcza leucyny, przy jednoczesnym zapobieganiu niedoborom waliny i izoleucyny, przedstawiono w wytycznych Fraizer 2014, Blackburn 2017, konsensusach ekspertów z Arabii Saudyjskiej 2025 i Iranu 2025, Servais 2026, New England Consortium of Metabolic Programs 2020, BIMDG 2020 oraz polskich zaleceniach dietetycznych w pediatrii z 2020 r. W leczeniu ostrym wytyczne Fraizer 2014, Blackburn 2017, Servais 2026 oraz New England Consortium of Metabolic Programs 2020 wskazują, że głównym celem postępowania jest szybkie obniżenie stężenia leucyny, zahamowanie katabolizmu i pobudzenie anabolizmu poprzez zapewnienie wysokiej podaży energii, czasowe wstrzymanie lub ograniczenie podaży naturalnego białka, zastosowanie mieszanek aminokwasowych bez BCAA, suplementację waliny i izoleucyny oraz intensywne monitorowanie biochemiczne. Blackburn 2017 podkreślają ponadto znaczenie opracowania dla każdego pacjenta indywidualnego planu postępowania w czasie choroby, obejmującego odpowiednie dostosowanie podaży preparatu aminokwasowego bez BCAA i leucyny oraz częste podawanie niewielkich porcji pokarmu. W ciężkich przypadkach, zgodnie z wytycznymi Fraizer 2014, Blackburn 2017, Servais 2026 oraz New England Consortium of Metabolic Programs 2020, rozważa się zastosowanie metod pozaustrojowej eliminacji toksycznych metabolitów, a także żywienia pozajelitowego lub dojelitowego przez zgłębnik. W leczeniu przewlekłym podstawę postępowania stanowi dieta ograniczająca BCAA, stosowanie specjalistycznych preparatów aminokwasowych bez BCAA, odpowiednia podaż energii i pozostałych składników odżywczych oraz utrzymywanie docelowych stężeń leucyny, waliny i izoleucyny. Zgodnie z Blackburn 2017 podaż BCAA powinna być indywidualnie dostosowywana na podstawie wyników ścisłego monitorowania biochemicznego oraz oceny wzrastania pacjenta, od okresu niemowlęcego do wieku dorosłego, z uwzględnieniem suplementacji waliny i izoleucyny oraz monitorowania potencjalnych niedoborów mikroskładników. Istotnym elementem postępowania jest również stosowanie planów awaryjnych w czasie infekcji, zabiegów operacyjnych lub innych sytuacji zwiększających ryzyko dekompensacji metabolicznej.

W odniesieniu do deficytu beta-ketotiolazy dostępne zalecenia są mniej jednoznaczne niż w pozostałych analizowanych wskazaniach. Odniesienie do tego wskazania przedstawiono w wytycznych BIMDG 2020, w których wskazano na teoretyczną zasadność umiarkowanego ograniczenia podaży białka w celu zmniejszenia obciążenia izoleucyną, jednak jednocześnie podkreślono brak wystarczających dowodów potwierdzających korzyści takiego postępowania. Z tego względu zalecenia dla tego wskazania należy interpretować ostrożnie, a podstawowe znaczenie ma indywidualizacja terapii, unikanie katabolizmu, zapewnienie odpowiedniej podaży energii oraz szybkie wdrażanie postępowania w okresach ryzyka dekompensacji metabolicznej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Acyduria Glutarowa (GA)	
Boy 2023 3 aktualizacja wytycznych z 2007, 2011 i 2017 roku. **(Europejskie)**	***Wytyczne dotyczą diagnostyki i postępowania u osób z acydurią glutarynową typu 1: trzecia rewizja.*** Wytyczne wskazują, że skojarzone leczenie metaboliczne obejmuje: • leczenie podtrzymujące: ○ dietę ubogą w lizynę, ○ doustną suplementację karnityny, • intensywne leczenie interwencyjne (awaryjne, ang. emergency): ○ stosowane podczas sytuacji mogących wywołać katabolizm, takich jak infekcje gorączkowe czy okresy okołooperacyjnego głodzenia. Leczenie powinno zostać rozpoczęte natychmiast po pojawieniu się podejrzenia GA1, jeszcze przed ostatecznym potwierdzeniem diagnozy. Leczenie metaboliczne podtrzymujące powinno być wdrażane i regularnie oceniane przez interdyscyplinarny zespół w wyspecjalizowanym ośrodku posiadającym doświadczenie w leczeniu dziedzicznych chorób metabolicznych. [*Poziom dowodów: wysoki do umiarkowanego (SIGN 1- do 2-). Umiarkowana spójność danych.* Poziom rekomendacji: A – Silne zalecenie]

<table>
<tr><th>Organizacja, rok (kraj/region)</th><th>Opis zaleceń klinicznych</th></tr>
<tr><td></td><td>
W odniesieniu do <u>leczenia dietetycznego</u> wskazano, że plan żywieniowy powinien być dostosowany do:

wieku dziecka,
wzrastania i rozwoju,
zapotrzebowania energetycznego,
aktywności fizycznej,
obecności zaburzeń ruchowych.

Autorzy wytycznych opierają zalecenia głównie na normach D-A-CH (Niemcy, Austria, Szwajcaria) oraz bezpiecznych poziomach spożycia białka.
Zasady diety niskolizynowej do 6. roku życia
Lizyna jest aminokwasem egzogennym, a więc nie może zostać całkowicie wyeliminowana z diety.
Celem leczenia jest:

ograniczenie podaży lizyny,
utrzymanie prawidłowego wzrostu,
zapewnienie odpowiedniej podaży wszystkich niezbędnych aminokwasów,
dostarczenie odpowiedniej ilości energii, witamin i składników mineralnych.

Wg ekspertów skuteczniejsze jest kontrolowanie ilości lizyny, a nie ogólnej ilości białka, ponieważ zawartość lizyny w produktach spożywczych jest bardzo zróżnicowana.
Leczenie dietetyczne zalecane do 6. roku życia
Silnie zaleca się stosowanie diety ubogiej w lizynę u wszystkich pacjentów do ukończenia 6 lat. Aby zapewnić odpowiednią podaż białka, silnie zaleca się dodatkowe podawanie mieszanek aminokwasowych pozbawionych lizyny, o obniżonej zawartości tryptofanu i wzbogaconych w argininę. [Poziom dowodów: wysoki (SIGN 1+ do 2+). Wysoka spójność danych. Poziom rekomendacji: A – Silne zalecenie].
Zalecaną podaż lizyny przedstawia tabela poniżej.
<table>
<tr><th>Wiek</th><th>Lizyna z naturalnego białka</th></tr>
<tr><td>0-6 miesięcy</td><td>100 mg/kg mc./dobę</td></tr>
<tr><td>7-12 miesięcy</td><td>90 mg/kg mc./dobę</td></tr>
<tr><td>1-3 lata</td><td>80-60 mg/kg mc./dobę</td></tr>
<tr><td>4-6 lat</td><td>60-50 mg/kg mc./dobę</td></tr>
</table>
Leczenie po ukończeniu 6 lat
Po ukończeniu 6 roku życia dieta może zostać złagodzona i przekształcona w: dietę kontrolowaną pod względem podaży białka, opartą na bezpiecznych normach spożycia białka, unikającą nadmiernego spożycia produktów bogatych w lizynę. Przejście na mniej restrykcyjny model żywienia powinno odbywać się pod ścisłym nadzorem dietetyka. [Poziom dowodów: wysoki do umiarkowanego (SIGN 2++ do 3). Spójność danych umiarkowana. Znaczenie kliniczne: wysokie. Poziom rekomendacji: B – Zalecenie].
Nie zaleca się dodatkowej suplementacji argininy jako pojedynczego aminokwasu poza ilością dostarczaną wraz z pokarmem naturalnym i mieszankami aminokwasowymi. [poziom dowodów: umiarkowany, konsensus: zaakceptowane większością głosów].
_____
Siła zaleceń i jakość dowodów:
„Silne” zalecenie za/przeciw (Poziom A):
Skutki niepożądane wyraźnie przewyższają lub nie przewyższają korzyści. Kryteria:

Dane o wysokiej jakości.
Wysoki stopień pewności co do skuteczności w praktyce.
Niewielka liczba działań niepożądanych terapii.
Wysoki poziom akceptacji wśród pacjentów.

W niektórych przypadkach silne zalecenia formułowano pomimo umiarkowanego lub niskiego poziomu dowodów, jeśli znaczenie kliniczne lub korzyści dla pacjentów były wysokie.
Zalecenie za/przeciw (Poziom B):
Skutki niepożądane prawdopodobnie przewyższają lub nie przewyższają korzyści. Kryteria:

Istnieją słabości w bazie dowodowej.
Występują wątpliwości dotyczące wielkości efektu możliwego do osiągnięcia w praktyce.
Konieczne jest wyważenie korzyści i ryzyk terapii.
Prawdopodobna jest zmienna akceptacja zaleceń wśród pacjentów.

Jakość dowodów oceniono zgodnie z SIGN.
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Organizacja, rok (kraj/region)</th><th>Opis zaleceń klinicznych</th></tr>
<tr><td colspan="2">Acyduria izowalerianowa (IVA)</td></tr>
<tr><td>Thimm 2025
(międzynarodowe)</td><td>
Wytyczne dotyczą praktycznych aspektów diagnostyki i leczenia niedoboru dehydrogenazy izowalerylo-CoA (izowalerianemia): przegląd systematyczny i opinie ekspertów.
W przypadku ciężkiej dekompensacji metabolicznej u pacjenta z IVA leczenie należy rozpocząć natychmiast.
Leczenie ostrego przełomu metabolicznego obejmuje:
• nawodnienie,
• zahamowanie katabolizmu poprzez wysoką podaż energii (glukoza, insulina, lipidy),
• ograniczenie lub czasowe wstrzymanie podaży białka,
• dożylne podawanie L-karnityny,
• doustną suplementację glicyny,
• leczenie hiperamonemii (leki wiążące amoniak, kwas cargluminowy),
• pozaustrojowe usuwanie toksyn (dializa) w ciężkich przypadkach hiperamonemii.
Stężenie amoniaku, mleczanu oraz gazometria krwi powinny być monitorowane podczas leczenia ostrego.
Przy łagodnych infekcjach można wdrożyć w domu tzw. „sick day regimen”, obejmujący zwiększenie podaży kalorii i zmniejszenie podaży białka. Jeśli objawy utrzymują się lub nasilają, konieczna jest hospitalizacja.
Głodzenie okołooperacyjne (ang. peri-interventional fasting) musi być kompensowane żywieniem pozajelitowym o niskiej zawartości białka, aby zapobiec dekompensacji metabolicznej.
Leczenie długoterminowe objawowej IVA
Naturalna podaż białka powinna być ograniczona w celu zmniejszenia obciążenia kwasem izowalerianowym, przy jednoczesnym zapewnieniu minimalnego bezpiecznego spożycia białka zgodnego z normami FAO/WHO/UNU i EFSA.
Suplementacja preparatami aminokwasowymi bez leucyny wydaje się przydatna, gdy tolerancja naturalnego białka jest niższa od minimalnego zapotrzebowania.
Wg ekspertów leucyna jest aminokwasem niezbędnym. Zbyt restrykcyjne ograniczenie leucyny może prowadzić do utraty masy ciała i osłabienia mięśni. W związku z powyższym dieta musi równocześnie ograniczać produkcję toksycznych metabolitów, zapobiegać katabolizmowi i umożliwiać prawidłowy rozwój i wzrost.
W tabeli poniżej przedstawiono minimalne bezpieczne spożycie białka.
<table>
<tr><th>Wiek</th><th>Bezpieczny poziom białka</th></tr>
<tr><td>1 miesiąc</td><td>1,77 g/kg/d</td></tr>
<tr><td>2 miesiące</td><td>1,50 g/kg/d</td></tr>
<tr><td>3 miesiące</td><td>1,36 g/kg/d</td></tr>
<tr><td>6-12 miesięcy</td><td>1,31 g/kg/d</td></tr>
<tr><td>1-10 lat</td><td>0,91-1,14 g/kg/d</td></tr>
<tr><td>11-16 lat</td><td>0,84-0,91 g/kg/d</td></tr>
<tr><td>>16 lat</td><td>0,83-0,86 g/kg/d</td></tr>
</table>
Jednocześnie eksperci podkreślają, że wielu pacjentów toleruje ilości białka znacznie przekraczające te wartości i że restrykcje dietetyczne często są łagodzone w okresie późnego dzieciństwa lub adolescencji bez pogorszenia przebiegu choroby.
W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zapotrzebowania na leucynę.
<table>
<tr><th>Wiek</th><th>Zalecana leucyna u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu BCAA</th></tr>
<tr><td>0-6 miesięcy</td><td>65-120 mg/kg/d</td></tr>
<tr><td>7-12 miesięcy</td><td>50-90 mg/kg/d</td></tr>
<tr><td>1-2,9 roku</td><td>40-90 mg/kg/d</td></tr>
<tr><td>3-10,9 roku</td><td>40-60 mg/kg/d</td></tr>
<tr><td>11-14,9 roku</td><td>30-60 mg/kg/d</td></tr>
<tr><td>15-18 lat</td><td>30-60 mg/kg/d</td></tr>
<tr><td>dorośli</td><td>30-60 mg/kg/d</td></tr>
</table>
Brak informacji o poziomie i jakości dowodów.
</td></tr>
<tr><td colspan="2">Acyduria metylomalonowa (MMA) i propionowa (PA)</td></tr>
<tr><td>Jurecki 2019
(USA/Kanada)</td><td>
Wytyczne dotyczące postępowania żywieniowego w kwasicy propionowej (PA): podejście oparte na dowodach naukowych i konsensusie ekspertów.
Zalecenia dotyczące podaży składników odżywczych:
. Białko
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Organizacja, rok (kraj/region)</th><th>Opis zaleceń klinicznych</th></tr>
<tr><td></td><td>

Zapotrzebowanie na aminokwasy prekursorowe propionianu (izoleucyna, walina, metionina i treonina) powinno być pokrywane poprzez podaż 60-100% zalecanego dla wieku całkowitego zapotrzebowania na białko z naturalnych źródeł białka.
U pacjentów, którzy nie tolerują 100% zalecanej podaży białka naturalnego, należy rozważyć dodanie specjalistycznych preparatów dla PA tak, aby całkowita podaż białka wynosiła 100-120% normy dla wieku.
Przy niskich stężeniach aminokwasów prekursorowych propionianu w osoczu należy preferować zwiększenie ilości białka naturalnego zamiast suplementacji pojedynczymi aminokwasami.
Mleko kobiece może być stosowane jako źródło białka naturalnego u niemowląt z PA pod warunkiem ścisłego monitorowania metabolicznego.

Energia

Zaleca się dostarczanie 80-120% zapotrzebowania energetycznego dla wieku, z uwzględnieniem aktywności fizycznej, stanu klinicznego i prawidłowego wzrastania.

. Mikroskładniki

Należy zapewnić podaż zgodną z normami wieku dla:

niezbędnych kwasów tłuszczowych,
płynów,
witamin,
składników mineralnych,
mikroelementów.

W przypadku niedoborów należy wdrożyć odpowiednią suplementację.

W czasie ostrej choroby lub pierwszej manifestacji PA należy prowadzić agresywne leczenie mające na celu: zahamowanie katabolizmu, pobudzenie anabolizmu, nawodnienie, ograniczenie gromadzenia propionianu i amoniaku. Podczas ostrej dekompensacji metabolicznej zaleca się czasowo wstrzymać podaż białka, jednak nie dłużej niż na 24-48 godzin, następnie ponownie wprowadzić białko naturalne w ilości około 0,5 g/kg mc./dobę i stopniowo zwiększać podaż, stosować wysoką podaż energii (glukoza, lipidy), podawać L-karnitynę, rozważyć insulinoterapię w przypadku hiperglikemii. Należy również unikać głodzenia, tj. niemowlęta nie powinny pościć dłużej niż 4-6 godzin, a dzieci starsze i dorośli nie powinni pościć dłużej niż 8 godzin.
Podczas infekcji w domu pacjent powinien posiadać indywidualny plan postępowania awaryjnego (ang. sick day home feeding plan) obejmujący zmniejszenie podaży białka na 24-48 godzin, zwiększenie podaży energii z węglowodanów i tłuszczów, trzymanie odpowiedniego nawodnienia, monitorowanie objawów klinicznych, kontakt z ośrodkiem metabolicznym.
_____
Siła rekomendacji i poziom dowodów:
<table>
<tr><th>Siła dowodów</th><th>Interpretacja</th></tr>
<tr><td>Strong</td><td>silne dowody naukowe</td></tr>
<tr><td>Fair</td><td>umiarkowane dowody</td></tr>
<tr><td>Weak</td><td>ograniczone dowody</td></tr>
<tr><td>Consensus</td><td>rekomendacja oparta głównie na zgodzie ekspertów</td></tr>
<tr><td>Insufficient Evidence</td><td>brak wystarczających dowodów naukowych</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Forny 2021
(Międzynarodowe)</td><td>
Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia kwasicy metylomalonowej (MMA) oraz kwasicy propionowej (PA): pierwsza aktualizacja

W przypadku podejrzenia MMA lub PA, sugeruje się natychmiastowe rozpoczęcie leczenia mającego na celu poprawę przeżycia pacjentów (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba)
Rekomenduje się unikanie stanu katabolizmu u pacjentów, aby poprawić wyrównanie metaboliczne (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: silna). Ponadto, do najważniejszych czynników wywołujących dekompensację należą: infekcje, gorączka, długotrwałe głodzenie, zabiegi operacyjne, zwiększony stres metaboliczny. W czasie choroby stosuje się specjalne diety awaryjne oparte na roztworach polimerów glukozy i ograniczeniu podaży białka.
Sugeruje się dietę ubogobiałkową (pochodzenia naturalnego) z uwzględnieniem zapotrzebowania zależnego od wieku, w celu zapewnienia wyrównania metabolicznego (jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba). Ponadto, wytyczne podkreślają, że ilość naturalnego białka musi być ustalana indywidualnie, możliwe jest karmienie piersią, konieczne jest regularne monitorowanie prawidłowego wzrastania i rozwoju.
Sugeruje się suplementację L-karnityną w celu poprawy wyrównania metabolicznego (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba)
Rekomenduje się ocenę odpowiedzi na pozajelitowe podanie witaminy B12 (hydroksykobalaminy) u wszystkich pacjentów z podejrzeniem MMA (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: silna)

</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Organizacja, rok (kraj/region)</th><th>Opis zaleceń klinicznych</th></tr>
<tr><td></td><td>
Sugeruje się rozważenie przeszczepienia wątroby u pacjentów z MMA i PA i jednoczasowego przeszczepienia wątroby i nerki u pacjentów z MMA w celu poprawy równowagi metabolicznej (jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba)
<hr>
Siła i jakość rekomendacji: w ocenie posłużono się metodologią GRADE.
<table>
<tr><th>Stopień</th><th>Znaczenie</th></tr>
<tr><td>A</td><td>silna rekomendacja oparta na wysokiej jakości dowodach</td></tr>
<tr><td>B</td><td>umiarkowana rekomendacja oparta na badaniach obserwacyjnych dobrej jakości</td></tr>
<tr><td>C</td><td>rekomendacja oparta głównie na badaniach nieanalitycznych (serie przypadków, opisy przypadków)</td></tr>
<tr><td>D</td><td>rekomendacja oparta głównie na opinii ekspertów</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Baumgartner 2021 (transeruopejskie)</td><td>
Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia kwasicy metylomalonowej (MMA) oraz kwasicy propionowej (PA)
Leczenie ostrej dekompensacji metabolicznej
Ponieważ rokowanie neurologiczne jest silnie zależne od czasu trwania śpiączki i maksymalnego stężenia amoniaku we krwi, leczenia nie wolno opóźniać. Diagnostyka i terapia powinny być prowadzone równolegle.
. Natychmiastowe postępowanie

Stabilizacja pacjenta.
Natychmiastowe przerwanie podaży białka.
Rozpoczęcie dożylnego wlewu glukozy.
Konsultacja z ośrodkiem chorób metabolicznych.
Wdrożenie leczenia pierwszego rzutu.
Pobranie próbek krwi i moczu do badań diagnostycznych.

Leczenie hiperamonemii
Najgroźniejszym stanem w MMA i PA jest hiperamonemia. Leczenie należy rozpocząć natychmiast, jeszcze przed uzyskaniem pełnego rozpoznania. Stosowane leki obejmują: L-karnitynę, hydroksykobalaminę (MMA), argininę, benzoesan sodu, N-karbamyloglutaminian (kwas carglumowy), biotynę (do czasu wykluczenia innych defektów zależnych od biotyny).
Hamowanie katabolizmu
Celem leczenia jest zahamowanie rozpadu własnych białek, zapewnienie odpowiedniej podaży energii oraz przejście organizmu do stanu anabolicznego. Zaleca się dożylne podawanie glukozy 10% lub bardziej stężonej, w wybranych przypadkach insulinę, wczesne włączenie emulsji tłuszczowych do 2 g/kg mc./dobę.
Po poprawie stanu klinicznego należy szybko przywrócić podaż białka naturalnego i nie utrzymywać całkowitej restrykcji białka dłużej niż 24-48 godzin.
. Leczenie przewlekłe MMA i PA
Celem leczenia długoterminowego jest prawidłowy rozwój, zapobieganie dekompensacjom metabolicznym, poprawa jakości życia oraz ograniczenie powikłań. Standardowe leczenie obejmuje L-karnitynę, antybiotyki redukujące florę jelitową, witaminę B12 u pacjentów reagujących na leczenie, dietę niskobiałkową, preparaty aminokwasowe pozbawione prekursorów, suplementację witamin i składników mineralnych oraz procedury awaryjne stosowane podczas infekcji.
Dieta
Głównym elementem terapii jest ograniczenie aminokwasów propiogennych:

waliny,
izoleucyny,
metioniny,
treoniny.

Jednocześnie należy zapewnić wystarczającą ilość energii, odpowiednią całkowitą podaż białka oraz prawidłowy wzrost i rozwój dziecka.
Dieta może być uzupełniana mieszaninami aminokwasów niezawierającymi prekursorów propionianu.
Każda infekcja może wywołać dekompensację metaboliczną. Najczęstsze czynniki wyzwalające: gorączka, zakażenia, głodzenie, zabiegi operacyjne, nadmierna podaż białka, stres metaboliczny.
Podczas choroby należy: zwiększyć podaż energii, ograniczyć białko tylko krótkotrwale, utrzymywać nawodnienie, szybko kontaktować się z ośrodkiem metabolicznym.
<hr>
Wytyczne wykorzystują następującą klasyfikację SIGN
Poziom dowodów:
<table>
<tr><th>Poziom</th><th>Rodzaj dowodów</th></tr>
<tr><td>1++</td><td>Wysokiej jakości metaanalizy i randomizowane badania kliniczne o bardzo małym ryzyku błędu</td></tr>
<tr><td>1+</td><td>Dobrze przeprowadzone RCT lub metaanalizy</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Organizacja, rok (kraj/region)</th><th>Opis zaleceń klinicznych</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>1−</td><td>RCT lub metaanalizy z dużym ryzykiem błędu</td></tr>
<tr><td>2++</td><td>Wysokiej jakości badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne</td></tr>
<tr><td>2+</td><td>Dobrze przeprowadzone badania obserwacyjne</td></tr>
<tr><td>2−</td><td>Badania obserwacyjne o wysokim ryzyku błędu</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Badania nieanalityczne, serie przypadków, opisy przypadków</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Opinia ekspertów</td></tr>
</table>
Siła rekomendacji:
<table>
<tr><th>Stopień</th><th>Podstawa</th></tr>
<tr><td>A</td><td>Dowody poziomu 1</td></tr>
<tr><td>B</td><td>Dowody poziomu 2</td></tr>
<tr><td>C</td><td>Dowody poziomu 3</td></tr>
<tr><td>D</td><td>Dowody poziomu 4 (opinia ekspertów)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>ERKNet i MetabERN 2024
(międzynarodowe)</td><td>
Zalecenia dotyczące postępowania klinicznego w leczeniu nerek w kwasicy metylomalonowej: wspólne stanowisko ekspertów sieci ERKNet i MetabERN
<u>Standardowe leczenie pacjentów z MMA obejmuje:</u>
1. Dietę niskobiałkową

przez całe życie stosuje się dietę z ograniczeniem białka naturalnego,
jednocześnie należy zapewnić odpowiednią podaż energii,
celem jest ograniczenie katabolizmu białek i zmniejszenie gromadzenia kwasu metylomalonowego (MMA),
dieta powinna być dostosowywana indywidualnie wraz z wiekiem pacjenta.

2. L-karnitynę
Podaje się doustnie: 100-200 mg/kg mc./dobę w 2-4 dawkach. Celem leczenia jest wiązanie i eliminacja nadmiaru propionylo-CoA, odtwarzanie wewnątrzkomórkowych zasobów karnityny, regeneracja puli koenzymu A (CoA), zmniejszenie działania toksycznych metabolitów.
3. Hydroksykobalamina (witamina B12)
U pacjentów reagujących na kobalaminę stosuje się:hydroksykobalaminę. Autorzy podkreślają, że odpowiedź na witaminę B12 powinna być oceniona z zastosowaniem standaryzowanego testu, leczenie jest szczególnie skuteczne w postaciach kobalaminozależnych (cblA, część cblB).
4. Kwas carglumowy (N-karbamyloglutaminian)
Może być stosowany: w leczeniu ostrym, w leczeniu przewlekłym hiperamonemii.
5. Hormon wzrostu
Może być rozważony u wybranych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN/CKD), szczególnie przy istotnym zaburzeniu wzrastania.
6. Wodorowęglany
Suplementację należy dostosowywać do równowagi kwasowo-zasadowej i stopnia kwasicy metabolicznej.
. <u>Leczenie podczas dekompensacji metabolicznej</u>
Ostra dekompensacja MMA jest stanem zagrożenia życia. Jeżeli leczenie zachowawcze jest nieskuteczne należy jak najszybciej usunąć toksyczne metabolity, należy skorygować zaburzenia biochemiczne, wskazana jest dializoterapia.
<hr>
Autorzy zastosowali metodologię opartą na zaleceniach American Academy of Pediatrics oraz procedurę Delphi z udziałem panelu ekspertów. Przeanalizowano 299 publikacji, z których 112 zakwalifikowano do szczegółowej oceny. Każde zalecenie otrzymało ocenę jakości dowodów oraz siły rekomendacji.
<table>
<tr><th>Poziom dowodów i siła rekomendacji</th><th>Interpretacja</th></tr>
<tr><td>Grade B, strong</td><td>umiarkowanej jakości dowody i silna rekomendacja</td></tr>
<tr><td>Grade B, moderate</td><td>umiarkowanej jakości dowody i umiarkowana rekomendacja</td></tr>
<tr><td>Grade C, moderate</td><td>niska jakość dowodów, umiarkowana rekomendacja</td></tr>
<tr><td>Grade C, weak</td><td>niska jakość dowodów, słaba rekomendacja</td></tr>
<tr><td>Grade X, strong</td><td>silna rekomendacja oparta głównie na konsensusie ekspertów/praktyce klinicznej</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="2">Choroba syropu klonowego (MSUD)</td></tr>
<tr><td>Fraizer 2014
(USA)</td><td>
Wytyczne dotyczące postępowania w chorobie syropu klonowego (MSUD)
Cele leczenia MSUD

szybkie obniżenie stężenia leucyny (LEU) i jej toksycznych metabolitów,

</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Organizacja, rok (kraj/region)</th><th>Opis zaleceń klinicznych</th></tr>
<tr><td></td><td>

zapobieganie katabolizmowi,
promowanie anabolizmu,
utrzymywanie stężeń BCAA w zakresie terapeutycznym,
zapewnienie prawidłowego wzrastania i rozwoju,
ocena odpowiedzi na tiaminę oraz jej suplementacja u chorych reagujących na leczenie

Leczenie ostrej dekompensacji metabolicznej
Podczas pierwszej prezentacji choroby, infekcji, urazu lub zabiegu operacyjnego zaleca się agresywne leczenie metaboliczne.
. Zalecenia

zwiększenie podaży energii nawet do 150% zwyczajowego zapotrzebowania,
stosowanie mieszanek aminokwasowych bez BCAA,
odpowiednie nawodnienie (do około 150 ml/kg/dobę przy ścisłym monitorowaniu),
korekcja zaburzeń elektrolitowych,
podanie insuliny, jeżeli jest konieczna do uzyskania stanu anabolicznego.

W ciężkich przypadkach może być konieczne: żywienie pozajelitowe, hemodializa, hemofiltracja, dializa pozaustrojowa. Podczas dializy konieczne jest równoczesne leczenie żywieniowe, aby zapobiec dalszemu katabolizmowi.
. Suplementacja waliny i izoleucyny
Podczas leczenia wysokiej leucyny zaleca się dodawanie:

waliny (VAL),
izoleucyny (ILE),

nawet wtedy, gdy ich stężenia mieszczą się w zakresie 200-400 µmol/l, ponieważ sprzyja to szybszemu obniżeniu stężenia leucyny.
. Powrót do podaży białka naturalnego
Białko naturalne należy ponownie włączyć, gdy stężenie leucyny spadnie do:

około 200 µmol/l u dzieci ≤5 lat,
około 300 µmol/l u osób >5 lat.

. Leczenie przewlekłe
Podstawą terapii jest dieta ograniczająca BCAA.
. Docelowe stężenia BCAA
Leucyna (LEU)

75-200 µmol/l u niemowląt i dzieci ≤5 lat,
75-300 µmol/l u osób >5 lat.

Izoleucyna (ILE) i walina (VAL)

200-400 µmol/l,
dopuszczalne są wartości nieznacznie powyżej zakresu referencyjnego.

Eskeprci podkreślają konieczność utrzymywania tych wartości przez całe życie.
Dodatkowo stosuje się preparaty aminokwasowe bez BCAA, żywność niskobiałkową, suplementację waliny i izoleucyny w razie potrzeby.
1. Siła dowodów (Strength of Evidence)
<table>
<tr><td>Ocena</td><td>Znaczenie</td></tr>
<tr><td>A (Strong)</td><td>Silne dowody naukowe. Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko, a jakość dostępnych badań jest wysoka.</td></tr>
<tr><td>B (Fair)</td><td>Umiarkowana jakość dowodów. Korzyści prawdopodobnie przewyższają ryzyko, ale liczba lub jakość badań jest ograniczona.</td></tr>
<tr><td>C (Weak)</td><td>Słabe dowody. Dostępne badania są nieliczne, metodologicznie ograniczone lub nie pokazują jednoznacznej przewagi określonego postępowania.</td></tr>
<tr><td>D (Consensus)</td><td>Rekomendacja oparta głównie na konsensusie ekspertów, gdy brak jest wystarczających publikacji naukowych.</td></tr>
<tr><td>E (Insufficient evidence)</td><td>Niewystarczające dowody naukowe do jednoznacznej oceny skuteczności lub bezpieczeństwa.</td></tr>
</table>
2. Siła zalecenia klinicznego (Clinical Action/Application)
<table>
<tr><td>Ocena</td><td>Znaczenie</td></tr>
<tr><td>I (Imperative)</td><td>Zalecenie stanowcze, mające zastosowanie u większości lub wszystkich pacjentów z MSUD.</td></tr>
<tr><td>II (Conditional)</td><td>Zalecenie warunkowe, zależne od sytuacji klinicznej, wieku pacjenta, przebiegu choroby lub indywidualnej oceny.</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Blackburn 2017 (USA)	***Wytyczne dotyczą postępowania w chorobie syropu klonowego (MSUD)*** **Postępowanie żywieniowe** • Jednym z głównych celów leczenia MSUD jest prowadzenie diety poprzez ograniczenie podaży aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) oraz zapewnienie odpowiedniej podaży makroskładników, aby zapobiegać katabolizmowi i utrzymywać stężenia BCAA w osoczu w docelowych zakresach terapeutycznych. • Wdrażanie leczenia dietetycznego zwykle rozpoczyna się w okresie noworodkowym po dodatnim wyniku badań przesiewowych i potwierdzeniu klinicznym rozpoznania. • Ilości BCAA w diecie są dostosowywane na podstawie ścisłego monitorowania wyników badań biochemicznych oraz wzrastania pacjenta od okresu niemowlęcego, przez dzieciństwo, aż do wieku dorosłego. • Długoterminowe leczenie wymaga starannego dostosowywania podaży kalorii, ograniczenia spożycia BCAA oraz suplementacji mieszanką aminokwasów niezawierającą BCAA w celu dostarczenia pozostałych aminokwasów i innych składników niezbędnych do syntezy białek. • Żywienie opiera się na specjalistycznych preparatach medycznych niezawierających BCAA, które pokrywają 80–90% zapotrzebowania na białko oraz większość zapotrzebowania energetycznego i mikroskładnikowego przez całe życie. • Zapotrzebowanie na leucynę jest zwykle pokrywane przez mleko kobiece lub mleko modyfikowane. W miarę rozwoju dziecka leucyna pochodząca z mleka kobiecego lub preparatów mlekozastępczych jest zastępowana leucyną dostarczaną z pokarmów stałych. • Ograniczenie podaży białka w diecie jest ustalane na podstawie zapotrzebowania na leucynę. • Walina i izoleucyna wymagają suplementacji, ponieważ ich zawartość w preparatach medycznych jest zwykle niższa niż zawartość leucyny. Należy monitorować i w razie potrzeby uzupełniać niedobory mikroskładników. **Postępowanie w ostrych stanach metabolicznych** • Pacjenci z MSUD są narażeni na dekompensację metaboliczną. Rodziny i pacjenci powinni dysponować procedurą postępowania w sytuacjach nagłych przygotowaną przez lekarza prowadzącego. • Celem leczenia w ostrych stanach jest zahamowanie katabolizmu i pobudzenie anabolizmu białek. • Pacjenci powinni posiadać indywidualny „plan chorobowy" umożliwiający postępowanie w warunkach domowych podczas infekcji lub innych chorób. Zazwyczaj obejmuje on zwiększenie podaży preparatu aminokwasowego niezawierającego BCAA do 120% zwyczajowej ilości, zmniejszenie podaży leucyny o 50–100% oraz częste podawanie niewielkich porcji pokarmu przez całą dobę. • W trakcie choroby konieczne jest monitorowanie stężeń BCAA w osoczu w celu odpowiedniego dostosowania diety. • W przypadku cięższych stanów mogą być konieczne bardziej agresywne interwencje, takie jak dializa, hemofiltracja, żywienie pozajelitowe lub żywienie dojelitowe przez zgłębnik. • **Ostre leczenie dietetyczne powinno być intensywne i obejmować zapewnienie odpowiedniej podaży energii (do 150% zwyczajowego zapotrzebowania), preparatów niezawierających BCAA oraz płynów (do 150 mL/kg masy ciała)**. **Szczególne aspekty leczenia dorosłych** Strategie postępowania w ostrych kryzysach metabolicznych u dorosłych są podobne do stosowanych u dzieci. Główne cele obejmują: 1) przerwanie podaży białka na 24–72 godziny, 2) zapewnienie nawodnienia i odpowiedniej podaży kalorii, 3) korekcję zaburzeń metabolicznych, 4) eliminację toksycznych metabolitów, 5) leczenie czynnika wywołującego kryzys metaboliczny, 6) rozważenie suplementacji kofaktorów oraz 7) ograniczenie następstw klinicznych. Po poprawie stanu klinicznego białko można stopniowo ponownie wprowadzać do diety, początkowo w ilości odpowiadającej 25–50% normalnego spożycia, a następnie zwiększać do pełnej podaży doustnej w ciągu 3–5 dni. Kluczowe znaczenie ma odpowiednia podaż kalorii wspierająca anabolizm białek. Płyny powinny być podawane najlepiej w postaci roztworów dekstrozy o stężeniu 10–12,5%. W celu promowania anabolizmu oraz kontroli hiperglikemii związanej z podawaniem dekstrozy należy rozważyć zastosowanie insuliny dożylnej. --- *Siła i poziom dowodów: Brak informacji.*
Konsensus Ekspertów 2025 (Arabia Saudyjska)	***Wytyczne dotyczą postępowania dietetycznego w chorobach metabolicznych (w tym w MSUD) u noworodków i niemowląt w Arabii Saudyjskiej*** Zalecenia dla pacjentów z chorobą syropu klonowego (**MSUD**): *dzieci poniżej 6 m.ż.:* • **Zaleca się stosowanie formuły białkowej wolnej od BCAA, uzupełnionej izoleucyną i waliną**, aby zapobiegać niedoborom i kontrolować poziom leucyny we krwi (konsensus: 100%). • Należy zapewnić częste karmienia, żeby utrzymać odpowiedni poziom energii (konsensus: 100%).

<table>
<tr><th>Organizacja, rok (kraj/region)</th><th>Opis zaleceń klinicznych</th></tr>
<tr><td></td><td>

Białka BCAA powinny być wprowadzane do diety dziecka stopniowo (konsensus: 100%).
Leczenie powinno być dobrane indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od nasilenia objawów, poziomu aminokwasów w osoczu oraz specyficznych potrzeb pacjenta (konsensus: 100%).
Zaleca się karmienie piersią w celu dostarczenia BCAA przy starannym monitorowaniu pacjentów (konsensus: 100%).

<u>dzieci powyżej 1 r.ż.</u>

Dla pacjentów powyżej 1 r.ż. zaleca się wyeliminowanie wszystkich pokarmów o wysokiej zawartości leucyny. Dieta powinna składać się z owoców i warzyw lub produktów niskobiałkowych (konsensus: 100%).
Każdy 1 g białka odpowiada 60 mg leucyny (konsensus: 100%).
Pacjenci powyżej 1 r.ż. powinni być kontrolowani co 3 do 6 miesięcy. Podczas kontroli należy ocenić poziomy wit. B12, cynku, selenu, prealbuminy, żelaza, aminokwasów w osoczu oraz morfologię krwi (konsensus: 100%).

<u>sytuacje nagłe (ang. emergency) i podczas choroby (ang. sick day):</u>

Opiekunowie powinni być świadomi objawów i symptomów nierównowagi w BCAA oraz podwyższonego poziomu leucyny (konsensus: 100%).
Zarządzanie sytuacjami nagłymi lub w trakcie choroby powinno być rozpoczynane w domu i kontynuowane po przyjęciu do szpitala (konsensus: 100%).
Reżim w przypadku sytuacji nagłych i w trakcie choroby powinien całkowicie wykluczać BCAA (0%), przy jednoczesnym suplementowaniu waliny i izoleucyny, a następnie stopniowo włączać BCAA (najpierw 50% BCAA, a potem 100% BCAA) w oparciu o profil aminokwasowy (konsensus: 100%).
Po zakończeniu sytuacji nagłej lub choroby, poziomy aminokwasów powinny zostać ocenione ponownie, żeby upewnić się, że poziomy BCAA zostały znormalizowane (konsensus: 100%).

W tabeli poniżej przedstawiono zalecane poziomy białka, BCAA, energii (kcal/kg) i płynów w podziale na wiek pacjenta:
<table>
<tr><th></th><th>LEU, mg/kg</th><th>ILE, mg/kg</th><th>VAL, mg/kg</th><th>Protein, g/kg</th><th>Energy, kcal/kg</th><th>Fluid, mL/kg</th></tr>
<tr><td>0–6 months</td><td>40–100</td><td>30–90</td><td>40–95</td><td>2.5–3.5</td><td>95–145</td><td>125–160</td></tr>
<tr><td>7–12 months</td><td>40–75</td><td>30–70</td><td>30–80</td><td>2.5-3.0</td><td>80–135</td><td>125–145</td></tr>
<tr><td>1–3 years</td><td>40–70</td><td>20–70</td><td>30–70</td><td>1.5–2.5</td><td>80–130</td><td>115–135</td></tr>
<tr><td>4–8 years</td><td>35–65</td><td>20–30</td><td>30–50</td><td>1.3-2.0</td><td>50–120</td><td>90–115</td></tr>
</table>
<u>Siła i poziom dowodów:</u> Konsensus ekspertów przeprowadzono metodą Delphi. Sześciu dietetyków metabolicznych utworzyło panel ekspertów. Przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury w celu zgromadzenia dowodów dotyczących postępowania dietetycznego w siedmiu chorobach metabolicznych, w tym w MSUD. Stanowiska były oceniane przez panel ekspertów jako „zdecydowanie się zgadzam", „zgadzam się", „nie zgadzam się", „zdecydowanie się nie zgadzam" lub „ani się zgadzam, ani się nie zgadzam". Konsensus dla każdego stanowiska uznawano za osiągnięty, jeśli 75% lub więcej ekspertów oceniło stanowisko jako „zdecydowanie się zgadzam" lub „zgadzam się".
</td></tr>
<tr><td>Konsensus Ekspertów 2025
(Iran)</td><td>
Wytyczne dotyczą m. in. leczenia pacjentów z MSUD w Iranie
<u>Zalecenia dietetyczne dotyczące leczenia choroby syropu klonowego (MSUD):</u>

Ograniczenie BCAA (ograniczenie pokarmów wysokobiałkowych oraz uzupełnienie diety o L-aminokwasy bez leucyny, waliny i izoleucyny).
Zapewnienie odpowiednich makroskładników w celu zapobiegania katabolizmowi.
Utrzymanie stężenia BCAA w osoczu w docelowych zakresach terapeutycznych.
Konieczność dodatkowej suplementacji waliny i izoleucyny.

W celu zapewnienia prawidłowej syntezy białka spożycie odpowiedniej ilości kcal/kg (energii) powinno odpowiadać średnim szacunkowym wymaganiom w zależności od wieku pacjenta. (szczegóły przedstawia tabela poniżej).
W tabeli poniżej przedstawiono rekomendowane dzienne spożycie składników odżywczych, tj. BCAA, białka, energii (kcal/kg) i płynów dla pacjentów bezobjawowych z MSUD w zależności od wieku:
<table>
<tr><th>Age</th><th>LEU (mg/kg)</th><th>ILE (mg/kg)</th><th>VAL (mg/kg)</th><th>Protein (g/kg)</th><th>Energy (kcal/kg)</th><th>Fluid (mL/kg)</th></tr>
<tr><td>0–6 months</td><td>40–100</td><td>30–90</td><td>40–95</td><td>2.5–3.5</td><td>95–145</td><td>125–160</td></tr>
<tr><td>7–12 months</td><td>40–75</td><td>30–70</td><td>30–80</td><td>2.5–3.0</td><td>80–135</td><td>125–145</td></tr>
<tr><td>1–3 years</td><td>40–70</td><td>20–70</td><td>30–70</td><td>1.5–2.5</td><td>80–130</td><td>115–135</td></tr>
<tr><td>4–8 years</td><td>35–65</td><td>20–30</td><td>30–50</td><td>1.3–2.0</td><td>50–120</td><td>90–115</td></tr>
<tr><td>9–13 years</td><td>30–60</td><td>20–30</td><td>25–40</td><td>1.2–1.8</td><td>40–90</td><td>70–90</td></tr>
<tr><td>14–18 years</td><td>15–50</td><td>10–30</td><td>15–30</td><td>1.2–1.8</td><td>35–70</td><td>40–60</td></tr>
<tr><td>19 years</td><td>15–50</td><td>10–30</td><td>15–30</td><td>1.1–1.7</td><td>35–45</td><td>40–50</td></tr>
</table>
<u>Wybrane zalecenia dietetyczne w przypadku nowo zdiagnozowanych niemowląt z MSUD:</u>

U niemowląt celem jest szybkie obniżenie poziomu leucyny, aby osiągnąć docelowe poziomy terapeutyczne.
Karmienie piersią oraz mlekiem modyfikowanym dla niemowląt (źródło leucyny) powinno zostać tymczasowo wstrzymane.

</td></tr>
</table>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	• Zaleca się podawanie 3 g/kg/dobę ekwiwalentu białka bez BCAA oraz stosowanie wysokokalorycznego mleka modyfikowanego (120-140 kcal/kg/dobę) w celu wspierania anabolicznego metabolizmu dziecka. Ponadto, do mleka modyfikowanego bez BCAA zwykle dodaje się polimer glukozy, aby w sumie dostarczyć 10 g węglowodanów/ 100 ml. Dodatkowo w razie potrzeby dodaje się emulgator tłuszczowy. • Podawanie izoleucyny i waliny (w dawce od 200 do 400 mg/dobę) wspiera tempo syntezy białka. • Leucyna powinna być dodawana do mleka modyfikowanego/odciągniętego mleka matki, gdy jej stężenie w osoczu wynosi poniżej 800 µmol/L. *Nieklasyczne postępowanie żywieniowe w zależności od typu MSUD:* • W przypadku pośredniego MSUD konieczne jest ograniczenie leucyny +/- wolne aminokwasy o rozgałęzionych łańcuchach i postępowanie w stanach nagłych (ER, emergency regimens). • W przypadku okresowego MSUD może być wymagane jedynie umiarkowane ograniczenie białka (bez wolnych aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach) i ER. • U pacjentów z fenotypem reagującym na tiaminę konieczne jest ograniczenie leucyny +/- wolne aminokwasy rozgałęzione oraz suplementacja tiaminy i ER; tiamina jest zalecana podczas choroby, postu, infekcji lub operacji. • U pacjentów z niedoborem E3 dieta ograniczająca BCAA nie cofa ani nie zapobiega trwającym objawom, ale może utrzymywać stężenia BCAA we krwi w zakresie docelowym; ER jest konieczne. *Postępowanie dietetyczne w stanach nagłych (ER)* ➢ Zamiennik aminokwasów wolnych od BCAA wspierający syntezę białka Dzienna dawka: • 0–3 lat: 3 g/kg równoważnik białka, • 4–5 lat: 2.5 g/kg równoważnik białka, • 6–10 lat: 2 g/kg równoważnik białka, • 11–14 lat: 1.5 g/kg równoważnik białka, • 15–16 lat: 60 g/dzień równoważnik białka. ➢ Suplementacja waliny i izoleucyny. ➢ Suplement polimeru glukozy (stężenie odpowiednie do wieku) • do 1 roku 10%, • 1–2 lata 15%, • 2–9 lat 20%, • >10 lat 25%. ➢ Źródło tłuszczy • Jeśli tłuszcze są tolerowane, stężenie tłuszczy może wynosić 3–5 g na 100 mL diety w stanach nagłych. ➢ Naturalna podaż białka (zamiennik leucyny). • Wstrzymać lub zmniejszyć o co najmniej 50% (w zależności od nasilenia choroby i wyników BCAA). ➢ Wprowadzenie leucyny do diety po chorobie • Leucyna <800 µmol/L: 25% zwykłego spożycia leucyny, • Leucyna >400 i <600 µmol/L: 50% zwykłego spożycia leucyny, • Leucyna <400 µmol/L: 75% zwykłego spożycia, • Powtórzyć dawkę leucyny <400 µmol/L: zwykłe spożycie leucyny. *Powikłania postępowania dietetycznego w MSUD:* ✓ Może wystąpić zmniejszona wysokość ciała w stosunku do wieku. ✓ Zaobserwowano wyższy wskaźnik BMI u dzieci w wieku 5 i 10 lat z MSUD w porównaniu z innymi wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu (IMD) leczonymi dietą o niskiej zawartości białka. Spożycie energii (kcal/kg) w początkowych latach leczenia wynosiło powyżej 200% przewidywanej podstawowej przemiany materii (BMR), co przyczyniało się do długoterminowego zwiększenia BMI i % masy tłuszczowej. ✓ Mogą wystąpić niedobory żywieniowe, w tym waliny i izoleucyny, kwasów tłuszczowych n-3 oraz selenu. Przewlekły niedobór BCAA może powodować niedokrwistość, zapalenie skóry dłoni i stóp, wypadanie włosów, zahamowanie wzrostu, zatrzymanie wzrostu głowy, anoreksję i letarg. ✓ U młodzieży zgłaszana jest również niska gęstość mineralna kości (BMD). Złamania kości powodują przejściową leukozę. *Siła i poziom dowodów: nie oceniano*
Servais 2026 (międzynarodowe)	***Wytyczne dotyczą leczenia w ostrej dekompensacji metabolicznej w chorobie syropu klonowego (MSUD)*** *Leczenie ostrej dekompensacji metabolicznej (AMD)* Celem leczenia jest szybkie obniżenie stężenia leucyny we krwi przy jednoczesnym zapobieganiu powikłaniom, zwłaszcza obrzękowi mózgu. Do podstawowych zasad postępowania należą:

<table>
<tr><th>Organizacja, rok (kraj/region)</th><th>Opis zaleceń klinicznych</th></tr>
<tr><td></td><td>
✓ Oznaczanie stężeń aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) w osoczu.
✓ Natychmiastowe wstrzymanie podaży naturalnego białka.
✓ Podawanie mieszanin aminokwasowych pozbawionych BCAA (doustnie, przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub dożylnie).
✓ Suplementacja waliny i/lub izoleucyny.
✓ Zwiększenie podaży energii (glukoza, tłuszcze, żywienie dojelitowe lub dożylne).
✓ Korekta zaburzeń metabolicznych i leczenie czynnika wywołującego dekompensację.

A podstawą terapii jest stosowanie preparatów niezawierających leucyny, waliny i izoleucyny. Ich podanie hamuje katabolizm, pobudza anabolizm białkowy, przyspiesza obniżanie stężenia leucyny. Początkowo preferowane jest podawanie doustne lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Jeżeli pacjent nie toleruje żywienia dojelitowego (np. z powodu wymiotów) lub występuje ciężka dekompensacja, zalecane jest podanie dożylne.

Ponadto, podczas leczenia stężenia waliny i izoleucyny szybko spadają. Ich niedobór może ograniczać anabolizm i spowalniać usuwanie leucyny. Dlatego większość pacjentów wymaga suplementacji tych aminokwasów po rozpoczęciu leczenia preparatem bez BCAA. Dodatkowo, w ramach leczenia wspomagającego zaleca się nawodnienie z ostrożnym bilansem płynów,glukozę z suplementacją sodu i potasu, emulsje tłuszczowe, insulinę w przypadku hiperglikemii, tiaminę (witamina B1) 50-200 mg/dobę (szczególnie u pacjentów z postacią tiaminozależną) oraz leczenie zakażenia, gorączki, odwodnienia lub innych czynników wyzwalających.

U części pacjentów z łagodniejszymi postaciami MSUD fenylomaślan może zwiększać aktywność kompleksu BCKD i zmniejszać stężenia BCAA. Może być rozważany zarówno w terapii przewlekłej, jak i podczas niektórych epizodów dekompensacji.

W ciężkiej dekompensacji zaleca się rozważenie hemodializy, gdy:
• stężenie leucyny >1100 µmol/l u dzieci,
• stężenie leucyny >1500 µmol/l u dorosłych,
• występują szybko narastające objawy neurologiczne.

Hemodializa umożliwia szybkie usunięcie leucyny i toksycznych metabolitów oraz zmniejsza ryzyko obrzęku mózgu. Jest metodą preferowaną wobec dializy otrzewnowej.

<u>Leczenie długoterminowe</u>

Przewlekłe leczenie MSUD wymaga diety o ograniczonej zawartości białka naturalnego, stałej suplementacji preparatami aminokwasowymi bez BCAA oraz regularnego monitorowania stężenia leucyny, waliny i izoleucyny. A pacjent powinien stosować dietę codzienną („well-day diet”), dietę na czas choroby („sick-day diet”), z czasowym ograniczeniem leucyny, oraz plan postępowania awaryjnego na wypadek infekcji, gorączki lub zabiegu operacyjnego.

———

Siłę rekomendacji i poziom dowodów oceniano zgodnie z metodyką European Reference Networks oraz klasyfikacją American Academy of Pediatrics.

Siła rekomendacji:
– Strong recommendation (silna rekomendacja)
– Moderate recommendation (umiarkowana rekomendacja)

Poziom dowodów:
<table>
<tr><td>Poziom</td><td>Znaczenie</td></tr>
<tr><td>A</td><td>Dobrze zaprojektowane randomizowane badania kliniczne (RCT)</td></tr>
<tr><td>B</td><td>RCT z pewnymi ograniczeniami lub spójne dowody z badań obserwacyjnych</td></tr>
<tr><td>C</td><td>Ograniczona liczba badań obserwacyjnych</td></tr>
<tr><td>D</td><td>Opinie ekspertów, opisy przypadków</td></tr>
<tr><td>X</td><td>Wyjątkowe sytuacje, gdy wykonanie badań nie jest możliwe, ale istnieje oczywista przewaga korzyści lub szkody</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>New England Consortium of Metabolic Programs 2020
(Wielka Brytania)</td><td>
Wytyczne dotyczące diagnostyki i terapii w ostrej fazie MSUD – dekompensacja metaboliczna

<u>Zastrzeżenie</u>

Dekompensacja metaboliczna u noworodków i dzieci chorujących na zaburzenia gospodarki kwasami organicznymi, jest nagłym ciężkim stanem zagrażającym życiu i musi być w ten sposób traktowana w celu zapobieżenia śmierci i poważnym uszkodzeniom mózgu.

<u>Leczenie MSUD</u>

Rekomendowane działania:
• wyeliminowanie z diety leucyny poprzez zaprzestanie spożywania naturalnego białka;
• zapewnienie właściwego nawodnienia oraz prawidłowej ilości kalorii za pomocą suplementów;
• skorygowanie zaburzeń metabolicznych;
• monitorowanie/leczenie obrzęku mózgu;
• leczenie czynnika poprzedzającego dekompensację metaboliczną;
• zastosowanie innej wymaganej suplementacji.

<u>Spożycie białka</u>
</td></tr>
</table>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	W przypadku wystąpienia dekompensacji metabolicznej należy wstrzymać przyjmowanie wszystkich naturalnych białek (np. karmienie piersią, preparaty do początkowego żywienia niemowląt). Należy jak najszybciej rozpocząć stosowanie specjalistycznej formuły dla pacjentów z MSUD, bez BCAA. Jest to kluczowe działanie prowadzące do obniżenia poziomu leucyny. Preparat dla pacjentów z MSUD niezawierający BCAA należy podawać do czasu, gdy poziom leucyny osiągnie wartości docelowe (200 µmol/l u niemowląt i dzieci ≤5 lat i 300 µmol/l u osób w wieku >5 lat). Jeśli pacjent nie jest w stanie przyjmować preparatu MSUD doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, należy rozważyć podanie specjalistycznego roztworu niezawierającego aminokwasów rozgałęzionych pozajelitowo. Po uzyskaniu docelowych stężeń leucyny, można stopniowo włączać do diety naturalne źródła białka. <u>Nawodnienie i suplementacja prawidłowych ilości kalorii</u> Wszyscy pacjenci z dekompensacją metaboliczną w przebiegu MSUD powinni otrzymywać wysokokaloryczne suplementy, w celu osiągnięcia stanu anabolicznego (125-150% typowego zapotrzebowania energetycznego). Katabolizm, przyspieszony przez jakikolwiek czynnik stresogenny, może przyczynić się do dekompensacji metabolicznej i sprzyjać pogłębianiu się kwasicy metabolicznej i ketozy. Preferowanym źródłem kalorii jest pozbawiona BCAA formuła MSUD podawana dojelitowo, doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Preparat MSUD bez BCAA powinien dostarczać od 2 do 3,5 g równoważnika białka/kg/dzień. Jeśli preparat MSUD bez BCAA nie jest dostępny lub nie jest tolerowany, należy stosować suplementację dożylną. Suplementacja dożylna powinny być stosowana ostrożnie u pacjentów z MSUD w czasie dekompensacji metabolicznej, ponieważ zbyt wysoki poziom nawodnienia może przyczynić się do rozwoju obrzęku mózgu. Nie należy stosować płynów hipotonicznych. W trakcie dekompensacji metabolicznej pacjent z MSUD może wymagać dożylnego podawania płynów (obwodowo lub przez centralny cewnik żylny) w celu nawodnienia i dostarczenia kalorii. Należy podawać płyny o wysokiej zawartości dekstrozy (10% glukozy) z dodatkiem elektrolitów (sól fizjologiczna o normalnym lub obniżonym stężeniu elektrolitów oraz potas jeśli ilość wydalanego moczu jest odpowiednia, a czynność nerek wystarczająca) w dawce podtrzymującej. Należy rozważyć podanie dożylnego wlewu lipidów (np. intralipidu) w celu dostarczenia zwiększonej ilości kalorii. Jeżeli stężenie leucyny nie zagraża wystąpieniem obrzęku mózgu, dopuszczalne jest podawanie dużej objętości płynów dożylnych (1,5-krotność dawki podtrzymującej). Dożylne podawanie płynów powinno być kontynuowane do czasu możliwości przejścia na podawanie ich doustnie. <u>Skorygowanie zaburzeń metabolicznych</u> Kwasica metaboliczna/ ketonowa – należy powoli wychodzić z tego stanu za pomocą stopniowego nawodnienia oraz podania wysokokalorycznych suplementów. Pomiar poziomu aminokwasów w surowicy co 24h – w trakcie dekompensacji metabolicznej docelowe stężenie BCAA powinno wynosić: • leucyny: <200 µmol/L dla niemowląt i dzieci ≤5 lat i <300 µmol/L dla osób >5 lat; • izoleucyny: 200-400 µmol/l*; • waliny: 200-400 µmol/l*. *Suplementy izoleucyny i waliny: aby osiągnąć powyższe poziomy docelowe, należy dodawać izoleucynę i walinę w dawkach 20-120 mg/kg/dzień. Wzrost poziomu glukozy we krwi – jeżeli w wyniku dożylnego podania dekstrozy poziom glukozy we krwi wzrośnie > 200 mg/dL, należy podać insulinę w dawce 0,05-0,1 jednostki/kg/godz., do momentu uzyskania kontroli stężenia glukozy we krwi. <u>Leczenie czynnika poprzedzającego dekompensację metaboliczną</u> Ostra dekompensacja metaboliczna u pacjenta z MSUD jest prawie zawsze poprzedzona czynnikiem stresogennym, takim jak zakażenie, uraz, zabieg chirurgiczny, zmiany hormonalne lub istotne zmiany w diecie (obejmujące zwiększenie spożycia białka naturalnego). Niezwykle ważne jest zidentyfikowanie i zajęcie się czynnikiem wywołującym dekompensację metaboliczną u pacjenta, ponieważ leczenie czynnika stresującego ułatwi leczenie zaburzeń metabolicznych. • Infekcje: należy podać antybiotyki w celu leczenia konkretnego zakażenia; • Operacje: zapobieganie dekompensacji metabolicznej w wyniku stresu związanego z zabiegiem operacyjnym. • Zmiany hormonalne: należy ocenić konkretną sytuację i wprowadzić ewentualne zmiany w diecie w zależności od stanu hormonalnego pacjenta (np. dojrzewanie, okres wzrostu, menarche, zaburzenia tarczycy). • Zmiany w diecie: należy ocenić zmianę diety pacjenta, pod względem nadmiernej ilości białka. <u>Zastosowanie innej wymaganej suplementacji</u> Niektórzy pacjenci z MSUD reagują na suplementację tiaminą (w dłuższej perspektywie, a nie podczas ostrego epizodu metabolicznego). U tych pacjentów częściej występuje pośredni niż klasyczny MSUD, z utrzymującym się podwyższeniem stężenia metabolitów MSUD, ale bez poważnej dekompensacji metabolicznej. *Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano*
Zaburzenia ketolizy, acydurie organiczne	
BIMDG 2020 (Wielka Brytania)	***Wytyczne dotyczą postępowania dietetycznego u dzieci z różnymi zaburzeniami, w których stosowanie terapii dietą może przynieść korzyści***

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	Istotną formą leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego i kwasic organicznych jest stosowanie **diety niskobiałkowej**. Diety niskobiałkowe muszą zapewnić co najmniej minimalne ilości białka, azotu i niezbędnych aminokwasów. W celu zapewnienia odpowiedniej ilości energii w diecie możliwe jest stosowanie zamienników białkowych oraz grup pożywienia, które nie muszą być ograniczane. Należą do nich: jedzenie naturalnie niskobiałkowe, owoce i warzywa, **specjalnie przygotowana żywność niskobiałkowa**, dodatki energetyczne jak polimer glukozy i emulsje tłuszczowe. <u>Acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa</u> Należy zmniejszyć wytwarzanie toksycznych kwasów organicznych poprzez: • ograniczenie aminokwasów (izoleucyna, walina, treonina i metionina) poprzez **ograniczenie podaży naturalnego białka**; • unikanie głodzenia w celu zmniejszenia lipolizy oraz utlenienia kwasów tłuszczowych o nieparzystej liczbie wraz z uwolnieniem propionylo-CoA; • dostarczenie odpowiedniej ilości energii w celu uniknięcia katabolizmu. <u>Acyduria izowalerianowa:</u> • **ograniczenie spożycia białka** (leucyny); • dostarczenie odpowiedniej ilości energii w celu uniknięcia katabolizmu. <u>Acyduria glutarowa typu 1</u> • **ograniczenie spożycia białka**, a w szczególności lizyny i tryptofanu; • stosowanie mieszanek aminokwasów bez lizyny, o niskiej zawartości tryptofanu zawierających argininę; • zapewnienie odpowiedniej podaży energii w celu ograniczenia katabolizmu, w szczególności utleniania lizyny; • w przypadku pacjentów symptomatycznych, u których występuje encefalopatia i kryzysy neurologiczne nie ma pewności co do zasadności stosowania diety z **ograniczoną podażą białka** lub lizyny. <u>Zaburzenia cyklu mocznikowego</u> Celem leczenia jest zmniejszenie obciążenia azotowego cyklu mocznikowego oraz zapobieganie hiperamonemii i wynikającym z niej powikłaniom neurologicznym: • **ograniczenie spożycia naturalnego białka**; • suplementacja aminokwasów egzogennych, jeśli tolerancja naturalnego białka jest niższa niż bezpieczny poziom podaży białka, zwłaszcza przy słabym wzrastaniu i niestabilności metabolicznej; • suplementacja aminokwasów rozgałęzionych u pacjentów przyjmujących wysokie dawki fenylomaślanu sodu, u których utrzymują się niskie stężenia rozgałęzionych aminokwasów w osoczu; • zapewnienie odpowiedniej podaży energii, w celu uzyskania prawidłowego wzrostu i zapobieżeniu katabolizmowi; ○ zapotrzebowanie na energię w argininobursztynurii może być niższe niż w innych defektach cyklu mocznikowego, co może wynikać z zaburzeń równowagi cyklu Krebsa; • należy spożywać regularne posiłki i unikać długotrwałego postu, aby uniknąć wzrostu stężenia glutaminy i amoniaku we krwi. <u>Klasyczna homocystynuria</u> • należy ograniczyć podaż metioniny poprzez stosowanie **diety bardzo niskobiałkowej**; • stosowanie substytutów białka niezawierających metioniny oraz suplementację cysteiny. <u>Choroba syropu klonowego</u> Celem jest utrzymanie stężeń rozgałęzionych aminokwasów w osoczu w normie, na poziomie który nie wiąże się z neurotoksycznością (mogącą prowadzić do encefalopatii i obrzęku mózgu). Konieczne jest ograniczenie leucyny, waliny i izoleucyny, jednocześnie unikając ich niedoboru: • **należy stosować niskobiałkowe produkty** lub wymienniki białkowe; • należy stosować suplementy waliny i izoleucyny; • w przypadku niewystarczającego apetytu potrzebne może być stosowanie dodatkowo polimerów glukozy i emulsji tłuszczowych w celu ograniczenia katabolizmu; • należy unikać dłuższych przerw pomiędzy posiłkami. <u>Deficyt beta-ketotiolazy</u> • wytyczne wskazują na teoretyczną zasadność umiarkowanego **ograniczenia spożycia białka** w celu zmniejszenia ładunku izoleucyny, jednakże obecnie takie postępowanie nie ma poparcia w dowodach i korzyści nie są udowodnione. *Nie podano siły zaleceń ani jakości dowodów*
Zalecenia dietetyczne w pediatrii z 2020 (Polska)	***Wytyczne dotyczą postępowania dietetycznego w pediatrii w wybranych wadach metabolizmu*** **Kwasica propionowa** *Spowodowana jest brakiem karboksylazy propionylo-CoA. PropionyloCoA hamuje enzymy cyklu Krebsa. (…) Powikłania to: opóźnienie umysłowe, objawy pozapiramidowe, osteoporoza, zapalenie trzustki, kardiomiopatia, hipokalcemia.*

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	Leczenie: dieta ubogobiałkowa i ewentualnie suplementy aminokwasowe ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę. (…) **Kwasica metylomalonowa** *Spowodowana jest brakiem mutazymetylomalonylo-CoA. (…) Powikłania to: zaburzenia neurologiczne, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, hipotonia, trudności w nauce, uszkodzenia jąder podstawy i objawy udarowe, utrata włosów, zaburzenia wzrostu, osteoporoza, nawracające zapalenia trzustki, kwasica cewkowa z hiperamonemią, przewlekła niewydolność nerek, kardiomiopatia.* *Leczenie: witamina B12 u chorych reagujących na nią. Dieta ubogobiałkowa i ewentualnie suplementy aminokwasowe ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę oraz karnityna: 50–100 mg/kg/dobę. (…)* **Kwasica izowalerianowa** *Leczenie:* *- dieta ubogobiałkowa i suplementy aminokwasowe ubogie w izoleucynę.* *- karnityna.* *- glicyna.* *- intensywny nadzór w przypadku infekcji.* **Choroba syropu klonowego** *Leczenie:* *- w okresie pojawienia się ostrych objawów – intensywna terapia.* *- hemofiltracja, transfuzja wymienna, dializa w celu obniżenia toksycznych metabolitów.* *- próba z tiaminą – 10 mg/kg/dobę.* *- dieta z obniżoną zawartością leucyny, izoleucyny, waliny – należy utrzymać stężenie leucyny na poziomie 100–250, izoleucyny 50–150, a waliny 150–250 µmol/l; dzieci z klasyczną postacią tolerują zwykle 400–600 mg/dobę tych aminokwasów łącznie.* *- diety syntetyczne niskobiałkowe, dieta żelatynowa + niezbędne dodatki (witaminy, minerały, LCPUFA).* *- rokowanie korzystne, jeśli leczenie rozpoczęto wcześnie i było ono ściśle przestrzegane.* W zaleceniach nie odniesiono się do suplementacji witamin i minerałów. --- *Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji*: nie podano

Skróty: BCAA – aminokwasy rozgałęzione (ang. *branched-chain amino acids*); BCKD – kompleks dehydrogenazy α-ketokwasów o rozgałęzionych łańcuchach (ang. *branched-chain α-keto acid dehydrogenase*); BIMDG – Brytyjska Grupa ds. Dziedzicznych Chorób Metabolicznych (ang. *British Inherited Metabolic Diseases Group*); BMD – gęstość mineralna kości (ang. *bone mineral density*); BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); BMR – podstawowa przemiana materii (ang. *basal metabolic rate*); cblA, cblB – podtypy zaburzeń metabolizmu kobalaminy; CKD – przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); CoA – koenzym A; D-A-CH – normy żywieniowe dla Niemiec, Austrii i Szwajcarii; EFSA – Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (ang. *European Food Safety Authority*); ER – postępowanie w stanach nagłych (ang. *emergency regimen*); ERKNet – Europejska Sieć Referencyjna ds. Chorób Nerek (ang. *European Rare Kidney Disease Reference Network*); FAO – Organizacja Narodów Zjednoczonych do spraw Wyżywienia i Rolnictwa (ang. *Food and Agriculture Organization of the United Nations*); GA/GA1 – acyduria glutarowa/acyduria glutarowa typu 1 (ang. *glutaric aciduria/glutaric aciduria type 1*); GRADE – system oceny jakości dowodów i siły zaleceń (ang. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*); ILE – izoleucyna; IMD – wrodzone choroby metaboliczne (ang. *inherited metabolic diseases*); IVA – acyduria izowalerianowa (ang. *isovaleric acidemia*); LCPUFA – długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe (ang. *long-chain polyunsaturated fatty acids*); LEU – leucyna; mc. – masa ciała; MetabERN – Europejska Sieć Referencyjna ds. Dziedzicznych Chorób Metabolicznych (ang. *European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders*); MMA – acyduria metylomalonowa (ang. *methylmalonic acidemia*); MSUD – choroba syropu klonowego (ang. *maple syrup urine disease*); PA – acyduria propionowa (ang. *propionic acidemia*); PChN – przewlekła choroba nerek; RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*); SIGN – Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytycznych (ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*); UNU – Uniwersytet Narodów Zjednoczonych (ang. *United Nations University*); VAL – walina; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*).

3. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 1 opinię, od prof. dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultant Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej.

Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Według opinii prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej, we wszystkich ocenianych wskazaniach (acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, acyduria glutarowa, deficyt beta-ketotiolazy oraz choroba syropu klonowego) aktualnie stosowaną technologią medyczną jest postępowanie dietetyczne obejmujące kontrolowane spożycie białka naturalnego oraz suplementację środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia medycznego (FSMP) niezawierającymi białka, a w większości wskazań również o kontrolowanym składzie aminokwasów. Preparat jest szczególnie przydatny u pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu, którzy wymagają znacznego ograniczenia naturalnego białka w diecie, ale jednocześnie muszą otrzymywać odpowiednią ilość energii i składników odżywczych, szczególnie w przypadku trudności w realizacji zaleceń dietetycznych i niskiego urozmaicenia diety w produkty dozwolone oraz w przypadku wybiórczości pokarmowej.

Szczegółową treść przekazanej opinii zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 3. Opinia eksperta klinicznego dotycząca ssspż Basecal 200 i jego finansowania

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowa w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Jaki jest rekomendowany schemat dawkowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ssspż) Basecal 200, z uwzględnieniem wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego pacjenta w ocenianych wskazaniach?	*Nie istnieje schemat i jedna stała dawka Basecal 200 określona w g/kg mc./dobę dla wszystkich pacjentów. Dawkowanie powinno być indywidualizowane przez lekarza/dietetyka specjalizujących się we wrodzonych wadach metabolizmu, z uwzględnieniem wieku, masy ciała, zapotrzebowania energetycznego, wzrastania, rodzaju wrodzonej wady metabolizmu, stopnia ograniczenia białka naturalnego w diecie, sposobu żywienia oraz aktualnego stanu klinicznego.* *Basecal 200 występuje w odmierzonych saszetkach zawierających 200 kcal. Preparat jest bez białka, zawiera węglowodany, tłuszcz, w tym długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe oraz witaminy i składniki mineralne. Jest przeznaczony dla pacjentów od 3. roku życia, w praktyce klinicznej zazwyczaj pacjenci przyjmują 1-2 sasz./ d.*
Jakie są główne grupy pacjentów, u których stosuje się preparat Basecal 200? W szczególności proszę o wskazanie, czy oprócz dzieci od 3. roku życia (zgodnie z zapisami ulotki produktu) preparat jest także wykorzystywany w leczeniu pacjentów dorosłych?	*Preparat jest szczególnie przydatny u pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu, którzy wymagają znacznego ograniczenia naturalnego białka w diecie, ale jednocześnie muszą otrzymywać odpowiednią ilość energii i składników odżywczych, szczególnie w przypadku trudności w realizacji zaleceń dietetycznych i niskiego urozmaicenia diety w produkty dozwolone oraz w przypadku wybiórczości pokarmowej.* *Leczenie dietetyczne nie kończy się wraz z osiągnięciem pełnoletności, dlatego też preparat może być stosowany u osób dorosłych.*
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	*Konieczność restrykcyjnego przestrzegania zaleceń dietetycznych oraz dostępności odpowiednich środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego. W Polsce dostęp do specjalistycznych preparatów żywieniowych dla chorób rzadkich wymaga procedury importu docelowego, co może utrudniać natychmiastowe rozpoczęcie leczenia i jego ciągłość.* *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? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	*Najbardziej korzystnym rozwiązaniem byłoby zapewnienie stabilnego i przewidywalnego dostępu do preparatów stosowanych w leczeniu dietetycznym wrodzonych wad metabolizmu.* *W szczególności istotne byłyby: zapewnienie ciągłości dostaw preparatów, uproszczenie procedur uzyskiwania preparatów dla pacjentów, możliwość szybkiego pozyskania preparatu w przypadku wykrycia choroby w badaniach przesiewowych, zapewnienie dostępu do dietetyków metabolicznych, finansowanie odpowiednich preparatów aminokwasowych i bezbiałkowych źródeł energii jako elementów kompleksowego leczenia.*
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	*Ryzyko niewłaściwego zastosowania oceniam jako stosunkowo ograniczone, ponieważ Basecal jest przeznaczony do stosowania w ściśle określonych wrodzonych wad metabolizmu i pod nadzorem medycznym.*
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą	*Tak. Największą korzyść mogą odnosić pacjenci:* *- z cięższym przebiegiem chorób, u których konieczne jest znaczne ograniczenie naturalnego białka i jednocześnie występuje wysokie zapotrzebowanie na energię,*

bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	*- z nawracającymi dekompensacjami metabolicznymi,* *- wymagający dużej podaży energii przy ograniczonej objętości diety,* *- na żywieniu dojelitowym.*
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	*Tak:* *- pacjenci poniżej 3. roku życia,* *- pacjenci niewymagający postepowania dietetycznego.*

Tabela 4. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
Acyduria metylomalonowa			
Postępowanie dietetyczne w zakresie kontrolowanego spożycia białka naturalnego i suplementacji FSMP niezawierającej białka i/lub o kontrolowanym składzie aminokwasów	Nie wskazano.	Nie wskazano.	*Forny P, i wsp. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision. J Inherit Metab Dis. 2021 May;44(3):566592. doi: 10.1002/jimd.12370. Epub 2021 Mar 9. Erratum in: J Inherit Metab Dis. 2022 Jul;45(4):862. doi: 10.1002/jimd.12535. PMID: 33595124; PMCID: PMC8252715.*
Aciduria izowalerianowa			
Postępowanie dietetyczne w zakresie kontrolowanego spożycia białka naturalnego i suplementacji FSMP niezawierającej białka i/lub o kontrolowanym składzie aminokwasów	Nie wskazano.	Nie wskazano.	*Thimm, E., Riederer, A., Vockley, J., Dobbelaere, D., Williams, M., MacDonald, A., Dokoupil, K., Schatz, U. A., & Ensenauer, R. (2025). Practical considerations for the diagnosis and management of isovalerylCoAdehydrogenase deficiency (isovaleric acidemia): Systematic search and review and expert opinions. International Journal of Neonatal Screening, 11(4), 92. https://doi.org/10.3390/ijns11040092*
Aciduria propionowa			
Postępowanie dietetyczne w zakresie kontrolowanego spożycia białka naturalnego i suplementacji FSMP niezawierającej białka i/lub o kontrolowanym składzie aminokwasów	Nie wskazano.	Nie wskazano.	*Forny P, i wsp. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision. J Inherit Metab Dis. 2021 May;44(3):566592. doi: 10.1002/jimd.12370. Epub 2021 Mar 9. Erratum in: J Inherit Metab Dis. 2022 Jul;45(4):862. doi: 10.1002/jimd.12535. PMID: 33595124; PMCID: PMC8252715.*
Acyduria glutarowa			
Postępowanie dietetyczne w zakresie kontrolowanego spożycia białka naturalnego i suplementacji FSMP niezawierającej białka i/lub o kontrolowanym składzie aminokwasów	Nie wskazano.	Nie wskazano.	*Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, et al. Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Third revision. J Inherit Metab Dis. 2023; 46(3): 482-519. doi:10.1002/jimd.12566*
Deficit beta-ketotiolazy			
Postępowanie dietetyczne w zakresie kontrolowanego spożycia białka naturalnego i suplementacji FSMP	Nie wskazano.	Nie wskazano.	Nie wskazano.

niezawierającej białka i/lub o kontrolowanym składzie aminokwasów			
Choroba syropu klonowego (MSUD)			
Postępowanie dietetyczne w zakresie kontrolowanego spożycia białka naturalnego i suplementacji FSMP niezawierającej białka i/lub o kontrolowanym składzie aminokwasów	Nie wskazano.	Nie wskazano.	*Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, Splett PL, Stembridge A, Singh RH. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensusbased approach. Mol Genet Metab. 2014 Jul;112(3):2107. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.05.006.Epub 2014 May 17. PMID: 24881969*

Zdaniem prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej obecnie w Polsce są około:

- 1-3 nowe przypadki zachorowań w ciągu roku, przy odsetku osób, u których Basecal 200 byłby stosowany po objęciu go refundacją na poziomie 0-100% w acydurii metylomaloonwej;
- 3-4 nowe przypadki zachorowań w ciągu roku, przy odsetku osób, u których Basecal 200 byłby stosowany po objęciu go refundacją na poziomie 0-100% w acydurii izowalerianowej;
- 1-2 nowe przypadki zachorowań w ciągu roku, przy odsetku osób, u których Basecal 200 byłby stosowany po objęciu go refundacją na poziomie 0-100% w acydurii propionowej;
- 2-3 nowe przypadki zachorowań w ciągu roku, przy odsetku osób, u których Basecal 200 byłby stosowany po objęciu go refundacją na poziomie 0-100% w acydurii glutarowej;
- 1 nowy przypadek zachorowań w ciągu roku, przy odsetku osób, u których Basecal 200 byłby stosowany po objęciu go refundacją na poziomie 0-50% w deficycie beta-ketotiolazy;
- 1 nowy przypadek zachorowań w ciągu roku, przy odsetku osób, u których Basecal 200 byłby stosowany po objęciu go refundacją na poziomie 0-100% w chorobie syropu klonowego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczebność populacji według stanowiska eksperta klinicznego

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Acyduria metylomalonowa	Nie wskazano.	*1-3*	*0-100% w zależności od stanu klinicznego*	*Szacunki własne*
Acyduria izowalerianowa		*3-4*		
Acyduria propionowa		*1-2*		
Acyduria glutarowa		*2-3*		
Deficyt beta-ketotiolazy		*1*	*0-50% w zależności od stanu klinicznego*	
Choroba syropu klonowego (MSUD)		*1*	*0-100% w zależności od stanu klinicznego*	

4. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej, aktualne postępowanie we wskazaniach objętych niniejszą oceną opiera się na indywidualnie dostosowanym leczeniu dietetycznym, obejmującym kontrolę spożycia białka naturalnego oraz stosowanie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego niezawierających białka lub zawierających odpowiednio dobrany skład aminokwasów.

Odnalezione wytyczne kliniczne są zasadniczo zgodne, że podstawę postępowania w ocenianych wrodzonych wadach metabolizmu stanowi ograniczenie spożycia białka naturalnego lub wybranych aminokwasów, których metabolizm prowadzi do powstawania i kumulacji toksycznych metabolitów. Jednocześnie konieczne jest zapewnienie odpowiedniej podaży energii pochodzącej ze źródeł pozabiałkowych, w celu ograniczenia katabolizmu, zmniejszenia ryzyka dekompensacji metabolicznej oraz zapewnienia prawidłowego wzrastania i rozwoju pacjenta. W zależności od wskazania stosowane są specjalistyczne mieszanki aminokwasowe, żywność niskobiałkowa oraz preparaty niezawierające białka naturalnego lub określonych aminokwasów. Postępowanie powinno być indywidualizowane z uwzględnieniem wieku, stanu klinicznego, tolerancji białka, wyników monitorowania biochemicznego oraz zapotrzebowania energetycznego pacjenta.

W acydurii metylomalonowej podstawę postępowania stanowi ograniczenie podaży białka naturalnego, w szczególności aminokwasów propiogennych, przy jednoczesnym zapewnieniu wystarczającej podaży energii i unikaniu głodzenia. Leczenie przewlekłe może obejmować także stosowanie specjalistycznych mieszanek aminokwasowych, L-karnityny oraz hydroksykobalaminy u pacjentów z postaciami choroby reagującymi na witaminę B12. W okresach ostrej dekompensacji metabolicznej stosuje się czasowe ograniczenie lub wstrzymanie podaży białka, intensywną podaż energii oraz leczenie zaburzeń metabolicznych, w tym hiperamonemii.

W acydurii izowalerianowej zaleca się kontrolę podaży naturalnego białka w celu ograniczenia spożycia leucyny, przy jednoczesnym unikaniu nadmiernej restrykcji dietetycznej. Jeżeli tolerancja naturalnego białka jest niewystarczająca do pokrycia minimalnego zapotrzebowania, możliwe jest stosowanie specjalistycznych mieszanek aminokwasowych niezawierających leucyny. Uzupełniająco stosowane są L-karnityna i glicyna. W czasie infekcji lub dekompensacji metabolicznej postępowanie obejmuje zwiększenie podaży energii oraz czasowe ograniczenie podaży białka.

W acydurii propionowej postępowanie dietetyczne obejmuje ograniczenie podaży aminokwasów będących prekursorami propionianu, tj. izoleucyny, waliny, metioniny i treoniny, przede wszystkim poprzez kontrolę spożycia naturalnego białka. W przypadku niewystarczającej tolerancji białka naturalnego dieta może być uzupełniana specjalistycznymi preparatami aminokwasowymi pozbawionymi prekursorów propionianu. Całkowita podaż białka i energii powinna być dostosowana indywidualnie w celu uniknięcia niedożywienia, niedoboru aminokwasów egzogennych oraz zaburzeń wzrastania. W ostrej dekompensacji metabolicznej stosuje się czasowe wstrzymanie podaży białka, zwiększoną podaż glukozy i lipidów, L-karnitynę oraz leczenie hiperamonemii.

W acydurii glutarowej typu 1 leczenie żywieniowe obejmuje dietę ubogą w lizynę, suplementację L-karnityną oraz wdrażanie postępowania awaryjnego w sytuacjach zwiększających ryzyko katabolizmu. U dzieci do 6. roku życia silnie zalecane jest stosowanie diety niskolizynowej oraz mieszanek aminokwasowych pozbawionych lizyny, o zmniejszonej zawartości tryptofanu i wzbogaconych w argininę. Po ukończeniu 6. roku życia możliwe jest złagodzenie restrykcji dietetycznych i stosowanie diety kontrolowanej pod względem całkowitej podaży białka, z unikaniem nadmiernego spożycia produktów bogatych w lizynę.

W chorobie syropu klonowego podstawę leczenia stanowi dieta ograniczająca podaż aminokwasów rozgałęzionych, przede wszystkim leucyny, przy jednoczesnym zapobieganiu niedoborom waliny i izoleucyny. Stosowane są specjalistyczne preparaty aminokwasowe niezawierające BCAA, żywność niskobiałkowa, suplementacja waliny i izoleucyny oraz pozabiałkowe źródła energii. Podaż aminokwasów rozgałęzionych powinna być dostosowywana indywidualnie na podstawie wyników monitorowania biochemicznego, wzrastania oraz stanu klinicznego pacjenta. W okresach choroby lub ostrej dekompensacji metabolicznej postępowanie obejmuje czasowe ograniczenie lub wstrzymanie podaży białka naturalnego, zwiększenie podaży energii, stosowanie preparatów niezawierających BCAA oraz intensywne monitorowanie metaboliczne.

W przypadku deficytu beta-ketotiolazy dostępne zalecenia nie potwierdzają jednoznacznie korzyści wynikających ze stosowania przewlekłej restrykcji białka. Wskazywana jest jedynie teoretyczna zasadność umiarkowanego ograniczenia podaży białka w celu zmniejszenia obciążenia izoleucyną. Podstawowe znaczenie ma unikanie głodzenia i katabolizmu, zapewnienie odpowiedniej podaży energii oraz szybkie wdrażanie postępowania awaryjnego w czasie infekcji, wymiotów lub innych sytuacji zwiększających ryzyko dekompensacji metabolicznej.

Basecal 200 jest preparatem bezbiałkowym zawierającym węglowodany, tłuszcze, witaminy, składniki mineralne, pierwiastki śladowe oraz długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Produkt jest przeznaczony do stosowania, pod nadzorem lekarza lub dietetyka, jako element postępowania dietetycznego u pacjentów od 3. roku życia z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu białek wymagającymi stosowania diety niskobiałkowej. Preparat nie jest przeznaczony do stosowania jako jedyne źródło pożywienia.

Ze względu na rolę Basecal 200, polegającą przede wszystkim na uzupełnianiu podaży energii i składników odżywczych bez zwiększania podaży białka naturalnego, za technologie alternatywne można uznać inne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego, sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 16 września 2026 r. w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2026 r. żaden ssspż nie jest obecnie refundowany w ocenianym wskazaniu w Polsce.

Biorąc pod uwagę powyższe, brak jest aktualnie refundowanej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii medycznej.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ssspż Basecal 200 (formuła bezbiałkowa jako część diety) w leczeniu acydurii metylomalonowej, acydurii izowalerianowej, acydurii propionowej, acydurii glutarowej, choroby syropu klonowego lub deficytu beta-ketotiolazy. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.08.2026 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed) oraz Cochrane Library oraz w dniu 22.09.2026 r. w bazie EMBASE.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z rozpoznaniem: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, acyduria glutarowa, choroba syropu klonowego lub deficyt beta-ketotiolazy.

Interwencja: formuła bezbiałkowa jako część diety.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 10.1 do niniejszego opracowania.

5.2. Opis badań włączonych do analizy

Nie odnaleziono badań z najwyższych poziomów klasyfikacji – randomizowanych badań klinicznych. Badania włączone do analizy dotyczą chorób rzadkich, stąd liczba pacjentów włączonych do badań jest niewielka. W toku wyszukiwania publikacji odnaleziono jedno badanie, w którym stosowano preparat Basecal 200, a także 2 badania, w których stosowane były inne preparaty bezbiałkowe. Do niniejszego opracowania włączono:

- Daly 2017 - badanie prospektywne, prowadzone przez okres 18 miesięcy. Celem badania była ocena długofalowych efektów stosowania mieszanki niezawierającej białka Basecal 200 u pacjentów powyżej 1 roku życia karmionych za pomocą sondy z rozpoznanymi acyduriami organicznymi (acydurią propionową, acydurią metylomalonową, acydurią izowalerianową i acydurią glutarową typu I). Badanie opisano w dwóch publikacjach: Daly 2017a i Daly 2017b.
- Pretese 2024 – retrospektywne badanie obserwacyjne, którego celem było opisanie leczenia dietetycznego u pacjentów z chorobą syropu klonowego (MSUD) oraz analiza możliwego wpływu diety niskobiałkowej i półsyntetycznej na skład ciała.
- Kowalik 2021 – opis przypadku (kobieta w ciąży cierpiąca na acydurię metylomalonową, otrzymująca preparat bezbiałkowy.

Skrótową charakterystykę badań retro- i prospektywnych przedstawia tabela poniżej.

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do raportu

Badanie	Metodyka	Punkty końcowe
Daly 2017 Źródło finansowania: Wskazano źródła zewnętrzne Konflikt interesów: Przedstawiono informacje	**Badanie prospektywne**, otwarte badanie, w którym zastosowano złożony preparat żywieniowy niezawierający białka, opracowany z myślą o dzieciach powyżej 1. roku życia (Basecal 200). Wcześniej opisano już wprowadzenie preparatu badanego w ciągu pierwszych 6 miesięcy (faza 1). W fazie 2 przez kolejne 12 miesięcy obserwowano pacjentów z kwasicami organicznymi żywionych drogą zgłębnikową; w tym czasie wszystkie dotychczas stosowane indywidualne, modułowe źródła energii	Pomiary antropometryczne (dane dotyczące masy ciała, wysokości / długości oraz wartości wskaźnika Z (z-score) Liczba hospitalizacji i czas pobytu w szpitalu Parametry biochemiczne krwi: stężenie glukozy, elektrolitów, morfologia krwi oraz poziom selenu w osoczu, aktywność peroksydazy glutationowej, a także stężenia cynku, żelaza, ferrytyny, witaminy B12, kwasu metylomalonowego (MMA) w osoczu i białka C-reaktywnego (CRP Oceniano też ilość spożytej żywności specjalnego przeznaczenia (typu „modular feed") oraz wszelkie pokarmy i płyny przyjmowane drogą doustną (spożycie energii, białka

Badanie	Metodyka	Punkty końcowe
	zastąpiono jednym składnikiem – preparatem badanym. **Okres obserwacji**: 18 miesięcy **Kryteria włączenia: d**o badania kwalifikowano dzieci, u których potwierdzono kwasicę organiczną, które ukończyły pierwszy rok życia lub ważyły od 8 do 31 kg oraz otrzymywały żywienie preparatem modułowym pokrywającym ≥75% całkowitego spożycia w ramach żywienia dojelitowego. Wszystkie dzieci uczestniczyły w pierwszej fazie badania.	ogółem (białka naturalnego oraz równoważnika białka pochodzącego z wolnych od prekursorów L-aminokwasów), błonnika, wapnia, magnezu, żelaza, cynku, selenu, sodu, potasu, witaminy B12, witaminy D, niezbędnych kwasów tłuszczowych (DHA i AA) oraz płynów).
Pretese 2024 Źródło finansowania: brak finansowania zewnętrznego Konflikt interesów: brak	**Badanie retrospektywne/ obserwacyjne, przekrojowe i opisowe** w Oddziale Chorób Metabolicznych i Rzadkich (Metabolic Rare Disease Unit) w placówce Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori w Monzy (Włochy) **Cel badania:** opisanie sposobu żywienia pacjentów z MSUD, ocena danych dotyczących wzrostu oraz analiza wpływu diety niskobiałkowej i półsyntetycznej na skład ciała Dane gromadzono w okresie od marca 2021 r. do stycznia 2022 r. **Kryteria włączenia:** rozpoznanie choroby syropu klonowego na podstawie danych biochemicznych i genetycznych; kontynuacja leczenia w ośrodku, który prowadził opisywane badanie; zgoda pacjenta lub opiekuna. **Kryteria wykluczenia:** wiek <3 lat; wcześniejsze przeszczepienie wątroby; odmowa pacjenta; choroby współistniejące, które mogą wpływać na kondycję kości. **Okres obserwacji:** 03.2021 r. – 01.2022 r. **Liczba pacjentów**: N=13 (11 z postacią klasyczną MSUD, 2 z postacią pośrednią MSUD), w tym 5 osób poniżej 18. roku życia **Interwencja: Postępowanie dietetyczne**: Wszyscy pacjenci z postacią klasyczną MSUD, zarówno dorośli, jak i dzieci, **stosowali produkty bezbiałkowe**, mieszanki aminokwasowe niezawierające BCAA oraz suplementację waliną i izoleucyną. Wszyscy pacjenci obliczali dobową podaż białka w przeliczeniu na ekwiwalenty leucyny i korzystali z list wymienników opartych na zawartości 50 lub 100 mg leucyny. Białko naturalne pochodziło z warzyw, niewielkich ilości świeżych serów oraz produktów mlecznych. Pacjenci z postacią pośrednią MSUD obliczali dobową ilość białka, korzystając z list wymienników uwzględniających porcje zawierające 2 g białka oraz stosowali mieszanki aminokwasowe niezawierające BCAA; nie przyjmowali suplementów waliny i izoleucyny. Porównanie składu odżywczego diet pacjentów z wartościami referencyjnymi dla populacji osób zdrowych wykazało, że dieta była zbilansowana pod względem makroskładników, choć zawartość węglowodanów i lipidów znajdowała się w górnych granicach norm referencyjnych. Zapewniono odpowiednią dobową podaż białka, przy czym pochodziło ono głównie ze spożycia mieszanek aminokwasowych niezawierających BCAA.	Wybrane punkty końcowe: • masa ciała, wzrost, wskaźnik masy ciała BMI, obwód talii; • do określenia otyłości centralnej u dzieci wykorzystano stosunek obwodu talii do wzrostu (WCHr), którego wartość >0,5 wskazuje na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe; • parametry biochemiczne, zbierane podczas badań kontrolnych, które u dzieci odbywały się 2 razy do roku: parametry czynności wątroby i nerek, parametry metabolizmu kostnego, stężenie aminokwasów w osoczu krwi; • analiza składu ciała metodą DEXA: o całkowita masa beztłuszczowa (LBM w gramach), z której wyznaczono wskaźnik masy beztłuszczowej (LBMI=całkowita masa beztłuszczowa LBM [kg] / wzrost^2 [m]), o całkowita masa tłuszczowa (FM w gramach), z której wyznaczono wskaźnik masy tłuszczu (FMI=wskaźnik całkowitej masy tłuszczowej FM / wzrost^2 [kg/m^2]), o całkowita masa tkanki tłuszczowej podana jako procent masy ciała (FM%), o masa tłuszczu tułowia (w gramach) podana jako procent całkowitej masy tułowia (w przypadku pacjentów pediatrycznych, TrunkFM%), o całkowita gęstość mineralna kości (BMD w gramach), podana jako wartość z-score. Osteoporoza została zdefiniowana jako wartość z-score > -2,5, a osteopenia jako z-score między -1 a -2,5. Wskaźniki te zostały porównane z przedziałami referencyjnymi dla populacji czarnoskórej i białej, pochodzącymi z Narodowego Badania Zdrowia i Odżywiania (NHANES) oraz siatkami centylowymi FMI dla populacji pediatrycznej. Wartości masy tłuszczu tułowia, które uznano za nieprawidłowe dla pacjentów pediatrycznych to > +1SD oraz < -1SD od średniej; natomiast w przypadku wszystkich pozostałych badanych wartości za nieprawidłowe uznano wyniki > +2SD lub < -2SD od średniej; • analiza diety: do oceny całkowitego spożycia energii oraz spożycia makro- i mikroskładników odżywczych dla każdego pacjenta wykorzystano 2-dniowy dziennik żywieniowy, ze szczególnym uwzględnieniem spożycia leucyny. Dane dotyczące składu bromatologicznego diety wyrażono jako średnią ±SD. W przypadku braku dzienniczka wykorzystywano 24-godzinne dane sprzed wywiadu. Zebrane dane służyły do oceny adekwatności odżywczej poprzez porównanie z poziomami referencyjnymi dla populacji włoskiej; • aktywność fizyczna oceniona przy pomocy kwestionariusza IPAQ (International Physical Activity Questionnaire): wynik dla populacji pediatrycznej w zakresie 1-1,7 został sklasyfikowany jako niska aktywność fizyczna, wynik w zakresie 1,7-3,4 został sklasyfikowany jako umiarkowana aktywność fizyczna, wynik w zakresie 3,4-5 został sklasyfikowany jako intensywna aktywność fizyczna.

Skróty: BMD – gęstość mineralna kości (ang. bone mineral density); BMI – wskaźnik masy ciała (ang. Body mass index); DEXA – analiza DEXA, dualna absorpcjometria rentgenowska; FM – masa tłuszczowa (ang. fat mass); FMI – wskaźnik masy tłuszczowej (ang. fat mass index); IPAQ – Międzynarodowy Kwestionariusz Aktywności Fizycznej (ang. International Physical Activity Questionnaire); LBM – masa beztłuszczowa ciała (ang. lean body mass); LBMI – wskaźnik masy beztłuszczowej ciała (ang. lean body mass index); MSUD – choroba syropu klonowego (ang. maple syrup urine disease); SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); WCHr – stosunek obwodu talii do wzrostu (ang. Waist Circumference/Height Ratio)

5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Wyniki badania Daly 2017

Badanie prospektywne, dwufazowe, prowadzone przez okres 18 miesięcy. Celem badania była ocena długofalowych efektów stosowania mieszanki niezawierającej białka u pacjentów powyżej 1 roku życia karmionych za pomocą sondy z rozpoznanymi acyduriami organicznymi (acydurią propionową, acydurią metylomalonową, acydurią izowalerianową i acydurią glutarową typu I). Faza I trwała 6 miesięcy, była to faza wprowadzająca. W fazie II 13 pacjentom z rozpoznanymi acyduriami organicznymi podawana była specjalna mieszanka niezawierająca białka przez okres 12 miesięcy (Basecal 200). Skład mieszanki opierał się na węglowodanach, tłuszczach (w tym wielonienasyconych kwasach tłuszczowych), witaminach, minerałach, pierwiastkach śladowych, bez błonnika. Każda saszetka (43 g) zmieszana z 200 ml wody zapewniała 200 kcal (1 kcal / ml). Analiza DNA potwierdziła obecność acydurii organicznych DNA u 9 z 13 pacjentów, biopsja skóry – u jednego pacjenta, zaś testy biochemiczne – u 3 pacjentów. U 6 pacjentów rozpoznano acydurię propionową, u 4 pacjentów acydurię metylomalonową, u 2 acydurię izowalerianową i acydurię glutarową typu I u 1 pacjenta. Pacjenci pochodzili w większości z rejonów azjatyckich, 8 pacjentów z Pakistanu, 1 pacjent był mieszkańcem Indii Zachodnich pochodzenia afrykańskiego, 1 pochodzenia Arabskiego, 1 z Bangladeszu oraz 2 Europejczyków

Do badania włączono pacjentów w wieku powyżej 1 roku życia lub z masą ciała w przedziale 8-31 kg. Mediana wieku pacjentów wyniosła 7,4 roku (3–15,5 roku).

Po zakończeniu fazy I dwójka pacjentów nie przeszła do fazy II, jeden pacjent zmarł po przeszczepie wątroby, a drugi wymagał dłuższej hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii. U 12 pacjentów zastosowano sondę gastrostomijną, a u 1 sondę nosowo-żołądkowa.

Na początku badania – w odniesieniu do pacjentów kontynuujących udział w obserwacji (n = 13) – żywienie dojelitowe składało się średnio (mediana) z 4 składników: naturalnego źródła białka, wolnych od prekursorów L-aminokwasów (dostosowanych do konkretnego schorzenia) oraz mieszanki energetycznej.

Faza 1 (tygodnie 0–26), celem tej fazy było upewnienie się, że dzieci tolerują preparat badany (Basecal 200). Preparat ten zastąpił stosowany wcześniej złożony preparat dla niemowląt niezawierający białka (Energivit [Nutricia Ltd]). Jednakże, aby utrzymać stałą podaż energii i zapewnić stabilność metaboliczną, w składzie mieszanek pozostawiono inne źródła energii.

Faza 2 (tygodnie 27–79) - badana mieszanka Basecal 200 całkowicie zastąpiła pozostałe źródła energii

Wyniki

Średnie spożycie białka pochodzenia naturalnego wynosiło 0,9 g/kg/dziennie przez 18 miesięczny okres trwania badania (źródłem białka był preparat Nutrini multifibre). Spożycie białka uległo istotnemu statystycznie zmniejszeniu w okresie od momentu włączenia do 18 mies. obserwacji.

Od rozpoczęcia badania do 79 tygodnia nastąpił istotny statystycznie wzrost w średniej przyjmowanej dziennej dawce: wapnia, żelaza, cynku, selenu, fosforu, witaminy B12, potasu, magnezu i sodu oraz kwasu dokozaheksanowego i arachidonowego. Składniki, które nie wypełniły dziennego zapotrzebowania to potas, magnez, sód, kwas dokozaheksaenowy i błonnik. W I fazie (tj. do 26 tyg.) nastąpił istotny statystycznie wzrost w średniej przyjmowanej dziennej dawce: magnezu, sodu, witaminy B12, witaminy D, kwasu dokozaheksaenowego i arachidonowego. Wszystkie te składniki, z wyjątkiem sodu (72%), DHA (48%) i błonnika (20%), nie osiągnęły zalecanych poziomów spożycia.

W 18 miesięcznym czasie obserwacji nastąpił istotny statystycznie wzrost poziomu cynku w osoczu, selenu a także hemoglobiny i średniej objętość krwinek czerwonych MCV. Reszta mierzonych wskaźników biochemicznych i hematologicznych pozostała bez istotnej statystycznie zmiany, w zakresie normy. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie zmiany we wzroście i masie ciała pacjentów podczas badania. Mediana liczby hospitalizacji wyniosła w fazie I: 3 (zakres: 2-12); a w fazie II: 3 (zakres: 1-86). Hospitalizacje były związane z wymiotami, infekcjami w klatce piersiowej i zapaleniem trzustki (1 osoba), co spowodowało dekompensację metaboliczną. Nie zanotowano żadnych hospitalizacji związanych ze zmianą sposobu odżywiania.

Pacjenci podczas badania przyjmowali preparaty medyczne w medianie liczby: 4 (zakres: 1 – 10), takie jak suplement L-karnityna (13 pacjentów), metronidazol (7 pacjentów), domperidon (2 pacjentów), ondansetron (4 pacjentów), omeprazol (4 pacjentów) i ranitydynę (1 pacjent).

Sześciu osobom przepisano środki przeczyszczające, a 4 os. dodano błonnik do mieszanki w celu zapobiegania zaparciom. Jedno dziecko otrzymywało suplementację sodu z powodu wcześniejszych niskich poziomów we krwi. Tylko jedynemu pacjentowi przepisano rutynowe przyjmowanie benzoesanu sodu z powodu dekompensacji metabolicznej, żaden inny pacjent nie miał przepisanych leków obniżających poziom amoniaku.

Wnioski autorów: zastosowanie gotowej mieszanki niezawierającej białka i przeznaczonej dla dzieci powyżej 1. roku życia – w połączeniu ze źródłami białka (białkiem naturalnym oraz wolnymi od prekursorów aminokwasami L-AA) w celu zaspokojenia indywidualnego zapotrzebowania na białko – poprawiło podaż składników odżywczych oraz stan biochemiczny u dzieci z kwasicami organicznymi. Ponadto uprościło schematy żywienia. W ciągu 18 miesięcy odnotowano znaczną poprawę w zakresie spożycia niezbędnych kwasów tłuszczowych, witamin i minerałów (wapnia, żelaza, cynku, selenu, fosforu, witaminy B12, potasu, magnezu, sodu oraz kwasu dokozaheksaenowego i arachidonowego), co przełożyło się na poprawę biochemicznych wskaźników stanu odżywienia w odniesieniu do poziomu cynku, selenu i hemoglobiny w osoczu oraz wartości MCV. Skład odżywczy badanej mieszanki może wymagać dalszej optymalizacji. Spożycie magnezu, potasu i sodu nadal kształtowało się poniżej wartości referencyjnych. Stosowana w badaniu mieszanka żywieniowa nie zawierała błonnika, jednak dodawanie go do mieszanki może być niekorzystne dla dzieci z PA i MMA. Znaczna część pacjentów z badanej grupy zmagała się z przewlekłymi zaparciami i wymagała regularnego stosowania środków przeczyszczających. Autorzy wskazują też na ograniczenia badania: niewielką grupę dzieci, ponadto brak oceny biochemicznego statusu kwasów tłuszczowych. Nie analizowano również poziomu kwasów organicznych, stanu odżywienia białkiem ani profilu aminokwasowego, gdyż nie stanowiło to celu badania.

Wyniki badania Pretese 2024

Do badania zostało włączonych 13 pacjentów, w tym 5 pacjentów pediatrycznych. U 11 z nich występowała postać klasyczna MSUD, a u 2 – postać pośrednia. W grupie z postacią klasyczną 36% stanowili pacjenci w wieku poniżej 18 lat (4/11; średni wiek: 12,3 roku), a 64% – dorośli (7/11; średni wiek: 27,3 roku). Grupę z postacią pośrednią tworzyli jedno dziecko i jedna osoba dorosła (odpowiednio w wieku 17 i 37 lat). U wszystkich badanych chorobę zdiagnozowano po wystąpieniu dekompensacji metabolicznej.

W całej badanej grupie 15% pacjentów (2/13) było poważnie niepełnosprawnych i nie potrafiło samodzielnie chodzić. Pacjenci ci przebyli noworodkową dekompensację metaboliczną, która doprowadziła do uszkodzenia istoty białej oraz porażenia diplegicznego o charakterze dystonicznym.

Dane dotyczące masy ciała, wzrostu i wskaźnika BMI uzyskano dla wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego dorosłego z postacią klasyczną choroby. Wśród pacjentów pediatrycznych z postacią klasyczną 75% (3/4) miało prawidłową masę ciała, a 25% (1/4) miało nadwagę; natomiast wśród dorosłych z klasyczną postacią MSUD 67% (4/6) miało prawidłową masę ciała, 16% (1/6) miało nadwagę, a 16% (1/6) było otyłych. Zarówno pacjenci pediatryczni, jak i dorośli z postacią pośrednią choroby mieli prawidłową masę ciała.

Obwód talii (WC) zmierzono u wszystkich pacjentów z wyjątkiem trzech dorosłych z klasyczną postacią MSUD. Wśród pacjentów pediatrycznych z postacią klasyczną u 50% (2/4) stwierdzono wskaźnik obwodu talii do wzrostu (WCHr) > 0,5, a u 25% (1/4) dorosłych z klasyczną postacią MSUD obwód talii przekraczał wartość graniczną. Pacjenci pediatryczni i dorośli z postacią pośrednią choroby mieli prawidłowe wartości WCHr oraz obwodu talii.

U wszystkich badanych stwierdzono prawidłową masę tkanki tłuszczowej (FM), chociaż u dwóch pacjentów pediatrycznych wartości te znajdowały się przy górnej granicy normy (wartości z-score: 1,79 i 1,82). Wskaźnik masy tkanki tłuszczowej (FMI) mieścił się w granicach normy u wszystkich dorosłych, podczas gdy u 50% (2/4) dzieci z klasyczną postacią MSUD wartość FMI była równa lub wyższa od 75. centyla.

U wszystkich ocenianych pacjentów stwierdzono obniżone wartości wskaźnika beztłuszczowej masy ciała (LBMI); w szczególności u jednego pacjenta pediatrycznego wartość z-score wyniosła -2,3.

Pięćdziesiąt procent (2/4) pacjentów pediatrycznych z klasyczną postacią MSUD miało nieprawidłowy odsetek tkanki tłuszczowej w obrębie tułowia, podczas gdy u wszystkich dorosłych z obiema postaciami choroby stosunek tkanki tłuszczowej w tułowiu do tkanki tłuszczowej w kończynach mieścił się w granicach normy. W odniesieniu do mineralnej gęstości kości (BMD) u 25% pacjentów pediatrycznych z klasyczną postacią MSUD stwierdzono wartości prawidłowe, natomiast u 75% występowała osteopenia. Pacjent pediatryczny z postacią o przebiegu pośrednim miał wartości prawidłowe.

U jednego pacjenta (nr 2) wystąpiło złamanie kości (kości długiej kończyny górnej). Wszyscy dorośli pacjenci (100%) z klasyczną i pośrednią postacią MSUD wykazywali cechy osteopenii; u żadnego nie stwierdzono osteoporozy. U dwóch pacjentów (nr 10 i 13) wystąpiły złamania kości (rzepki oraz kości długiej kończyny dolnej), przy czym jeden z nich nie został poddany badaniu metodą DEXA. Pomiędzy dorosłymi pacjentami a pacjentami pediatrycznymi z klasyczną postacią MSUD można zaobserwować pogorszenie wskaźników Z-score dla BMD.

Zbadano korelację między spożyciem białka (wyrażonym jako odsetek całkowitej podaży kcal) a wskaźnikiem Z-score dla LBMI; u pacjentów z MSUD stwierdzono istotną zależność ($r = 0,7350$; $p = 0,01$) między odsetkiem spożycia białka a wartościami Z-score dla LBMI. Na podstawie analizy regresji liniowej można zauważyć, że wzrost spożycia białka o jeden punkt procentowy wiązał się ze wzrostem wskaźnika Z-score dla LBMI o 0,15 punktu; wzrost ten był istotny statystycznie ($p = 0,01$).

Wyniki badań biochemicznych dotyczących gospodarki wapniowo-fosforanowej u wszystkich pacjentów – zarówno dzieci, jak i dorosłych mieściły się w granicach normy, z wyjątkiem dwóch dorosłych pacjentów, u których stwierdzono stężenie witaminy D nieco poniżej normy przy prawidłowym stężeniu parathormonu (PTH).

Wyniki badania wskazały, że pacjenci z MSUD stosują zbilansowaną dietę, a ich skład ciała pod względem zawartości tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała jest zbliżony do składu ciała osób zdrowych. Odnotowano częste występowanie osteopenii już w młodym wieku, wyniki wskazały jednak na wyraźną skłonność do rozwoju osteopenii już w młodym wieku; u dorosłych pacjentów z klasyczną postacią MSUD wskaźnik BMD był gorszy niż u dzieci. Wyniki te uzasadniają podjęcie dalszych badań w celu zidentyfikowania potencjalnych czynników ryzyka, a w szczególności sprawdzenia, czy przewlekłe spożywanie mieszanek aminokwasowych zaburza fizjologiczny proces mineralizacji oraz czy celowe byłoby stosowanie leków niewpływających na pH preparatów białkozastępczych, a także opracowanie nowych mieszanek o mniejszym negatywnym wpływie na zdrowie kości.

Stwierdzono dodatnią korelację między spożyciem białka a beztłuszczową masą ciała oraz ujemną korelację między spożyciem mieszanki aminokwasowej pozbawionej aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) a wskaźnikiem Z (Z-score) gęstości mineralnej kości.

Do ograniczeń badania należy brak pomiarów kalorymetrycznych oraz brak analizy korelacji z kwasicą i niską mineralizacją kości. Ponadto badana populacja była niejednorodna pod względem wieku i stopnia zaawansowania choroby. Z drugiej strony, istotną zaletą badania jest uwzględnienie zarówno pacjentów pediatrycznych, jak i dorosłych, co pozwoliło zaobserwować pogorszenie stanu układu kostnego w wieku dorosłym po wieloletnim stosowaniu tej samej terapii dietetycznej.

Wyniki badania Kowalik 2021

W publikacji przedstawiono postępowanie w przypadku kobiety cierpiącej na acydurię metylomalonową, która zaszła w ciążę w wieku 31 lat. W czasie pierwszego trymestru zwiększono podaż kalorii do 2 300 kcal, a podaż naturalnego białka do 1,0 g/ kg m.c. Zaobserwowano hiperglikemię ciążową (glukoza >98 mg/dL), która ustąpiła po obniżeniu podaży cukrów prostych. W czasie pierwszych 6 miesięcy ciąży występowały wymioty, a w siódmym miesiącu ciąży kobieta wymagała dożylnego podania 10% roztworu glukozy (przez 8 godzin). Pacjentka doznała uszkodzenia bliższej kości ramiennej w 6 miesiącu ciąży, jednakże leczenie przebiegło bez żadnej komplikacji.

Przez 4 tygodnie, w ramach kontrolowanej podaży białka włączono naturalne źródła kolagenu, a także prowadzono regularne kontrole stężenia aminokwasów w osoczu w celu utrzymania referencyjnych wartości. Pacjentka cierpiała na słaby apetyt, a ilość spożytej energii i białka były niewystarczające. Do diety włączono odżywkę wysokobiałkową (Protifar) oraz wysokobiałkowy jogurt naturalny. W celu zwiększenia podaży energii do diety włączono polimer glukozy (Fantomalt) oraz formułę bezbiałkową (Milupa Basic-P). Spożycie energii i białka naturalnego i białka całkowitego wzrosło w kolejnych miesiącach, utrzymując stałą podaż przez całą ciążę. Z uwagi na niskie stężenie izoleucyny oraz waliny włączono suplementację tych aminokwasów w dawce 100 mg na dobę w pierwszym trymestrze oraz 150 mg na dobę w 2 i 3 trymestrze. USG płodu wykonano 3 krotnie w czasie ciąży (każde w normie). W czasie ciąży przyrost masy ciała kobiety wyniósł 12,5 kg. Dawkę karnityny zmodyfikowano zaczynając od dawki 3 g/dobę w 1 trymestrze, a następnie 4 g/dobę w 2 i 3 trymestrze. W czasie ciąży nie było ani klinicznych, ani biochemicznych objawów dekompensacji metabolicznej.

Kobieta urodziła zdrową dziewczynkę w 38. tygodniu ciąży przez cięcie cesarskie (masa ciała dziecka 3280 g, długość 52 cm, wynik w skali Apgar 10 pkt). W okresie okołoporodowym nie zaraportowano dekompensacji metabolicznej, chociaż wystąpiło nasilenie acydurii metylomalonowej do 31,1 µmol/L w badaniu metodą suchej kropli krwi (DBS, ang. Dried Blood Spot) na 2 tygodnie przed porodem. Dziecko rozwija się prawidłowo i nie wykazuje żadnych problemów klinicznych.

Autorzy badania wskazują, że długoterminowe kliniczne i biochemiczne monitorowanie dietetyczne ma kluczowe znaczenie dla zapewnienia korzystnych wyników leczenia. Terapia powinna być dobierana indywidualnie do pacjenta. Niemniej wciąż potrzeba więcej danych i długoterminowych wyników leczenia pacjentów z acydurią metylomalonową na różnych etapach życia.

5.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ulotki Basecal 200[4]

Produkt powinien być podawany wyłącznie pacjentom z potwierdzonymi wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu i wyłącznie pod ścisłym nadzorem medycznym. Preparat nie powinien być stosowany jako jedyne źródło pożywienia.

W ulotce Basecal 200 nie zamieszczono informacji dotyczących działań niepożądanych, przeciwskazań, interakcji ani szczegółowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego preparatu.

5.5. Podsumowanie

Do niniejszego opracowania włączono:

- Daly 2017 - badanie prospektywne, prowadzone przez okres 18 miesięcy. Celem badania była ocena długofalowych efektów stosowania mieszanki niezawierającej białka Basecal 200 u pacjentów powyżej 1 roku życia karmionych za pomocą sondy z rozpoznanymi acyduriami organicznymi (acydurią propionową, acydurią metylomalonową, acydurią izowalerianową i acydurią glutarową typu I). Badanie opisano w dwóch publikacjach: Daly 2017a i Daly 2017b.
- Pretese 2024 – retrospektywne badanie obserwacyjne, którego celem było opisanie leczenia dietetycznego u pacjentów z chorobą syropu klonowego (MSUD) oraz analiza możliwego wpływu diety niskobiałkowej i półsyntetycznej na skład ciała.
- Kowalik 2021 – opis przypadku (kobieta w ciąży cierpiąca na acydurię metylomalonową).

Wyniki badania Pretese 2024 wykazały, że pacjenci z MSUD (N=13) stosują zbilansowaną dietę, a ich skład ciała pod względem zawartości tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała jest zbliżony do składu ciała osób zdrowych. Ponadto wskazano na częste występowanie osteopenii już w młodym wieku oraz wyraźną skłonność do rozwoju osteopenii już w młodym wieku; u dorosłych pacjentów z klasyczną postacią MSUD wskaźnik BMD był gorszy niż u dzieci. Uzasadnia to podjęcie dalszych badań w celu zidentyfikowania potencjalnych czynników ryzyka, a w szczególności sprawdzenia, czy przewlekłe spożywanie mieszanek aminokwasowych zaburza fizjologiczny proces mineralizacji oraz czy celowe byłoby stosowanie leków niewpływających na pH preparatów białkozastępczych, a także opracowanie nowych mieszanek o mniejszym negatywnym wpływie na zdrowie kości. Stwierdzono ponadto dodatnią korelację między spożyciem białka a beztłuszczową masą ciała oraz ujemną korelację między spożyciem mieszanki aminokwasowej pozbawionej aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) a wskaźnikiem Z (Z-score) gęstości mineralnej kości. Do ograniczeń badania Pretese 2024 należy brak pomiarów kalorymetrycznych oraz brak analizy korelacji z kwasicą i niską mineralizacją kości. Ponadto badana populacja była niejednorodna pod względem wieku i stopnia zaawansowania choroby. Z drugiej strony, istotną zaletą badania jest uwzględnienie zarówno pacjentów pediatrycznych, jak i dorosłych, co pozwoliło zaobserwować pogorszenie stanu układu kostnego w wieku dorosłym po wieloletnim stosowaniu tej samej terapii dietetycznej.

Wyniki badania Daly 2017 wskazują, że zastosowanie gotowej mieszanki niezawierającej białka i przeznaczonej dla dzieci powyżej 1. roku życia – w połączeniu ze źródłami białka (białkiem naturalnym oraz wolnymi od prekursorów aminokwasami L-AA) w celu zaspokojenia indywidualnego zapotrzebowania na białko – poprawiło podaż składników odżywczych oraz stan biochemiczny u dzieci z kwasicami organicznymi (N=13). Ponadto uprościło schematy żywienia. W ciągu 18 miesięcy odnotowano znaczną poprawę w zakresie spożycia niezbędnych kwasów tłuszczowych, witamin i minerałów (wapnia, żelaza, cynku, selenu, fosforu, witaminy B12, potasu, magnezu, sodu oraz kwasu dokozaheksaenowego i arachidonowego), co przełożyło się na poprawę biochemicznych wskaźników stanu odżywienia w odniesieniu do poziomu cynku, selenu i hemoglobiny w osoczu oraz wartości MCV. Skład odżywczy badanej mieszanki może wymagać dalszej optymalizacji. Spożycie magnezu, potasu i sodu nadal kształtowało się poniżej wartości referencyjnych. Stosowana w badaniu mieszanka żywieniowa nie zawierała błonnika, jednak dodawanie go do mieszanki może być niekorzystne dla dzieci z PA i MMA. Znaczna część pacjentów z badanej grupy zmagała się z przewlekłymi zaparciami i wymagała regularnego stosowania środków przeczyszczających. Autorzy wskazują też na ograniczenia badania: niewielką grupę dzieci, ponadto brak oceny biochemicznego statusu kwasów tłuszczowych. Nie analizowano również poziomu kwasów organicznych, stanu odżywienia białkiem ani profilu aminokwasowego, gdyż nie stanowiło to celu badania.

W opisie przypadku Kowalik 2021 kobieta w ciąży cierpiąca na acydurię metylomalonową, otrzymywała m.in. formułę bezbiałkową (Milupa Basic-P). Spożycie energii i białka naturalnego i białka całkowitego wzrosło w

[4] https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/basecal.pdf (data dostępu: 30.09.2026 r)

kolejnych miesiącach, utrzymując stałą podaż przez całą ciążę. Z uwagi na niskie stężenie izoleucyny oraz waliny włączono suplementację tych aminokwasów w dawce 100 mg na dobę w pierwszym trymestrze oraz 150 mg na dobę w 2 i 3 trymestrze. W czasie ciąży nie było ani klinicznych, ani biochemicznych objawów dekompensacji metabolicznej. Kobieta urodziła zdrową dziewczynkę w 38. tygodniu ciąży przez cięcie cesarskie. W okresie okołoporodowym nie zaraportowano dekompensacji metabolicznej, chociaż wystąpiło nasilenie acydurii metylomalonowej do 31,1 µmol/L w badaniu metodą suchej kropli krwi na 2 tygodnie przed porodem. Dziecko rozwijało się prawidłowo i nie wykazywało żadnych problemów klinicznych. Autorzy badania wskazują, że długoterminowe kliniczne i biochemiczne monitorowanie dietetyczne ma kluczowe znaczenie dla zapewnienia korzystnych wyników leczenia. Terapia powinna być dobierana indywidualnie do pacjenta. Niemniej wciąż potrzeba więcej danych i długoterminowych wyników leczenia pacjentów z acydurią metylomalonową na różnych etapach życia.

Należy zwrócić uwagę na ograniczenia niniejszej analizy, w tym brak badań z najwyższych poziomów klasyfikacji – randomizowanych badań klinicznych. Ze względu na fakt, że oceniane jednostki chorobowe należą do grupy chorób rzadkich, brak dostępnych badań klinicznych jest jednak zrozumiały. W badaniach uczestniczyła niewielka liczba pacjentów. Odnaleziono jedno badanie, w którym był stosowany preparat Basecal 200, pnadrto niniejsze opracowanie zostało oparte o dowody pochodzące z badań, gdzie stosowane były także inne nazwy handlowe preparatów niezawierających białka. Dowody naukowe odnaleziono dla wszystkich wskazań, za wyjątkiem deficytu beta-ketotiolazy.

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

Z otrzymanego zlecenia MZ wynika, że cena ŚSSPŻ Basecal 200, proszek, saszetki 43g, za opakowanie zawierające 30 saszetek wynosi 538,64 PLN (szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawiera marżę hurtową).

Koszt dla płatnika publicznego za opakowanie produktu leczniczego Basecal 200 zgodnie z danymi z aktualnego zlecenia MZ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Oszacowanie rocznych koszów preparatu Basecal 200 w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Nazwa	Opakowanie	CH [PLN]*	CHB [PLN]	CD [PLN]	PO [PLN]	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Basecal 200	proszek, saszetki 43g x 30 szt.	538,64	581,73	610,78	ryczałt	3,20	**607,58**
Źródło:		Ministerstwo Zdrowia (raport ZSMOPL)	Ustawa o refundacji: art. 2 pkt 5a (lek: +8% VAT)	Ustawa o refundacji: art. 7 ust. 4 i ust. 7	Ustawa o refundacji: art. 39 ust. 1, art. 6 ust. 2 pkt 2, art. 6 ust. 6		Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1, art. 15 ust. 9

* szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową

Wobec powyższego w celu oszacowania kosztów Basecal 200 przyjęto poniższe założenia:

- dawkowanie zgodne z opinią prof. Sykut-Cegielskiej: „*1-2 sasz. //dziennie*";
- opakowanie ŚSSPŻ Basecal 200 zawiera 30 saszetek,
- koszty terapii obliczone wyłącznie na podstawie ceny leku, bez uwzględnienia kosztów dodatkowych.

Na podstawie powyższych założeń oszacowano koszty ocenianej interwencji w przeliczeniu na 1 pacjenta, przyjmując, że 1 pacjent stosuje 12-24 opakowania Basecal 200. Nie jest znany czas leczenia preparatem Basecal 200, w obliczeniach przyjęto 1 rok.

Liczebność populacji

Ankietowana przez Agencję ekspertka nie oszacowała liczebności populacji docelowej w Polsce w ocenianych wskazaniach, podała natomiast liczbę nowych zachorowań / rok, która wynosi w zależności od wskazania: 1-3 pacjentów.

Do zlecenia MZ dołączono dane dotyczące refundacji ŚSSPŻ Basecal 200 w ocenianych wskazaniach w okresie od stycznia do grudnia 2025 r, z których wynika, że we wskazaniu:

- acyduria metylomalonowa zrefundowano 24 opakowania dla 2 pacjentów;
- acyduria izowalerianowa zrefundowano 33 opakowania dla 5 pacjentów;
- acyduria propionowa zrefundowano 12 opakowań preparatu dla 1 pacjenta;
- acyduria glutarowa wpłynął 1 wniosek, którego nie rozstrzygnięto,
- deficyt beta-ketotiolazy zrefundowano 18 opakowań preparatu dla 2 pacjentów.

Z powyższych danych wynika, że liczba opakowań ŚSSPŻ Basecal 200 przypadająca na jednego pacjenta na rok w zależności od wskazania wynosi od około 7 do 12 opakowań. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8 Refundacja w imporcie docelowym ssspż Basecal 200 w okresie styczeń-grudzień 2025 r.

Wskazanie	A – liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach B – liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgody na refundację [PLN]	Inne produkty lecznicze lub ssspż sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Acyduria metylomalonowa	A= 2 B= 4	24 opakowania	12 927,36	MMA PA Anamix Infant, MMA PA Junior, MMA PA Express, MMA PA Cooler, XMTVI Maxamum, SOS, Isoleucine, Valine, Milupa Basic P, Hydroxocobalamin Acetate Sterop, Megamilbedoce,
Acyduria izowalerianowa	A= 5 B= 6	33 opakowania	17 775,12	Glycine, Basecal, IVA Anamix Junior, IVA Anamix Infant, IVA Cooler, Milupa leu 2 prima, Milupa Basic-P
Acyduria propionowa	A= 1 B= 2	12 opakowań	6 463,68	MMA PA Cooler, MMA PA Express, MMA PA Anamix Junior, Fruiti Vits, SOS, XMTVI Maxamum, Milupa Basic-P, Isoleucine, Valine
Acyduria glutarowa	A= 0 B= 0	-	-	GA Express, GA1 Anamix Junior, GA1 Anamix Infant, GA 2 Prima, GA gel, SOS, GA amino5, Fruiti Vits, Milupa Basic-P
Deficyt beta-ketotiolazy	A= 2 B= 3	18 opakowań	1 615,92	MSUD Lophlex LQ, MSUD Cooler, Milupa Basic-P
Choroba syropu klonowego	A=1 B=0	-	-	Valine, Isoleucine, Milupa Basic – P, SOS, MSUD Anamix Junior, MSUD Anamix Infant, MSUD Cooler, MSUD Express, MSUD gel, MSUD Lophlex

Biorąc pod uwagę powyższe dane, populację docelową w ocenianych wskazaniach przyjęto na podstawie danych MZ, tj. odpowiednio:

- acyduria metylomalonowa - 2 pacjentów;
- acyduria izowalerianowa - 5 pacjentów;
- acyduria propionowa - 1 pacjent;
- acyduria glutarowa – 1 pacjent,
- deficyt beta-ketotiolazy - 2 pacjentów,
- choroba syropu klonowego – 1 pacjent.

W tabeli poniżej przedstawiono koszty roczne w populacji docelowej, przy założeniu zużycia 12 – 24 opakowań na pacjenta na rok (wariant maksymalny, dane MZ wskazują, że liczba opakowań ssspż Basecal 200 przypadająca na jednego pacjenta na rok w zależności od wskazania wynosi od około 7 do 12 opakowań).

Tabela 9. Oszacowanie rocznych koszów preparatu Basecal 200 w populacji docelowej (12 pacjentów)

Wskazanie	Populacja docelowa	Koszt roczny Basecal na 1 pacjenta [PLN]		Koszt roczny w populacji docelowej [PLN]	
		12 opak.	24 opak.	12 opak.	24 opak.
acyduria metylomalonowa	2 pacjentów	7 290,95	14 581,89	14 581,89	29 163,78
acyduria izowalerianowa	5 pacjentów			36 454,73	72 909,45
acyduria propionowa	1 pacjent			7 290,95	14 581,89
acyduria glutarowa	1 pacjent			7 290,95	14 581,89
deficyt beta-ketotiolazy	2 pacjentów			14 581,89	29 163,78

choroba syropu klonowego	1 pacjent			7 290,95	14 581,89

Roczny koszt stosowania preparatu Basecal 200 w populacji docelowej (w zależności od dawkowania) wyniesie odpowiednio dla wskazania:

- acyduria metylomalonowa: 14 581,89 PLN – 29 163,78 PLN;
- acyduria izowalerianowa: 36 454,73 PLN - 72 909,45 PLN;
- acyduria propionowa: 7 290,94 PLN – 14 581,89 PLN;
- acyduria glutarowa: 7 290,94 PLN – 14 581,89 PLN,
- deficyt beta-ketotiolazy: 14 581,89 PLN – 29 163,78 PLN,
- choroba syropu klonowego: 7 290,94 PLN – 14 581,89 PLN.

Sumaryczna roczna kwota refundacji w docelowej populacji (12 pacjentów) w zależności od ilości zużytych opakowań wyniesie od 87 491,34 PLN – 174 982,69 PLN rocznie.

7. Rekomendacje dotyczące finansowania w innych krajach

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatu Basecal 200 w ocenianych wskazaniach, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – http://www.nice.org.uk/
- Kanada – https://www.cda-amc.ca/
- Francja – http://www.has-sante.fr/
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/
- Szkocja – http://www.scottishmedicines.org.uk/
- Walia – https://awttc.nhs.wales/
- Irlandia – http://www.ncpe.ie/
- Holandia – http://www.zorginstituutnederland.nl/
- Australia – http://www.health.gov.au
- Nowa Zelandia – https://www.pharmac.govt.nz/

Wyszukiwanie przeprowadzono 30.09.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Basecal.*

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

8. Kluczowe informacje

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 22.05.2026 r., znak PLD.45341.632.2026.1.KSz (data wpływu do AOTMiT: 26.05.2026 r.) oraz pismem z dnia 12.06.2026 r., znak PLD.45341.632.2026.3.KsZ (data wpływu do AOTMiT: 15.06.2026 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śssps): Basecal 200 (proszek) we wskazaniach:

- acyduria metylomalonowa,
- acyduria izowalerianowa,
- acyduria propionowa,
- acyduria glutarowa,
- deficyt beta – ketotiolazy,
- choroba syropu klonowego.

Nie odnaleziono informacji dotyczących dopuszczenia do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej ocenianego śssps (brak wpisu do rejestru produktów objętych powiadomieniem o pierwszym wprowadzeniu do obrotu[5]). Basecal 200 nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

Acyduria (kwasica) metylomalonowa (MMA) jest wywołana niedoborem/defektem enzymu mutazy metylomalonylo-CoA (MCM) lub jego kofaktora: witaminy B12. MCM ogranicza konwersję metylomalonylo-CoA do bursztynylo-CoA i jest współodpowiedzialny za rozkład i prawidłowy metabolizm białek oraz niektórych tłuszczów. Istnieje wiele wariantów acydurii metylomalonowej w zależności od rodzaju mutacji. W obrazie klinicznym dominuje ciężka postać kwasicy; z kolei w moczu wydalany jest kwas metylomalonowy, którego stężenie stwierdza się również we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym u poważnie chorych pacjentów. MMA należy do grupy chorób wrodzonych wad metabolizmu. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Częstość występowania acydurii metylomalonowej w Europie szacuje się pomiędzy 1:48 000 a 1:61 000 urodzeń. W leczeniu stosuje się dietę z ograniczeniem aminokwasów: izoleucyny, metioniny, treoniny i waliny. W postaciach kobalaminozależnych choroby suplementacja witaminą B12. Rokowanie jest korzystniejsze u chorych z późnym początkiem choroby. Rokowania są ogólnie słabe pomimo terapii dietą niskobiałkową i karnityną, z wyjątkiem form MMA reagujących na witaminę B12 (głównie MMA cblA, cblB), które, jeśli zostaną szybko zdiagnozowane i leczone w odpowiednim czasie mają lepsze rokowania.

Acyduria izowalerianowa (IVA) jest rzadką chorobą metaboliczną dziedziczoną w sposób autosomalny recesywny, zaliczaną do grupy kwasic organicznych. Obraz kliniczny choroby jest heterogenny i obejmuje zarówno ciężką postać noworodkową przebiegającą z ostrą dekompensacją metaboliczną, jak i później ujawniające się, nieswoiste objawy, w tym zaburzenia wzrastania oraz opóźnienie rozwoju psychoruchowego. Niezależnie od fenotypu klinicznego wszyscy pacjenci są narażeni na wystąpienie okresowych epizodów ostrej dekompensacji metabolicznej. W czasie kryzysów metabolicznych charakterystycznym wynikiem badań laboratoryjnych jest zwiększone wydalanie z moczem pochodnych kwasu izowalerianowego. Dostępne dane epidemiologiczne dotyczące acydurii izowalerianowej są ograniczone. Najbardziej wiarygodne oszacowania pochodzą z programów badań przesiewowych noworodków i wskazują, że częstość występowania choroby w populacji noworodków wynosi około 1:50 000-1:150 000 żywych urodzeń. Leczenie acydurii izowalerianowej (IVA) wymaga stosowania diety niskobiałkowej przez całe życie. Dzieci, u których rozpoznano IVA, powinny pozostawać pod opieką dietetyka specjalizującego się w chorobach metabolicznych, który dostosuje dietę do indywidualnych potrzeb pacjenta, zapewniając prawidłowy wzrost i rozwój. W niektórych przypadkach konieczna jest suplementacja preparatami aminokwasowymi o ograniczonej zawartości leucyny. W celu usuwania nadmiaru kwasu izowalerianowego mogą być stosowane L-karnityna oraz glicyna. W sytuacjach zwiększonego stresu metabolicznego, takich jak choroba lub okres głodzenia, konieczne jest wdrożenie leczenia doraźnego polegającego na stosowaniu diety anabolicznej. Pomocne może być czasowe ograniczenie, lecz niecałkowita eliminacja, naturalnego białka z diety przez okres 12-24 godzin, pod warunkiem jednoczesnego zapewnienia

[5] https://e.sanepid.gov.pl/spoz/rpop (data dostępu: 13.08.2026 r.)

dodatkowej podaży energii w celu utrzymania stanu anabolizmu. Rokowanie u pacjentów, u których rozpoznanie ustalono w ramach badań przesiewowych noworodków, jest bardzo dobre. Przy odpowiednim postępowaniu metabolicznym możliwe jest osiągnięcie prawidłowego rozwoju neurologicznego. Natomiast u pacjentów, u których choroba ujawniła się objawowo, mogą wystąpić istotne następstwa neurologiczne, w tym opóźnienie rozwoju neurorozwojowego, szczególnie w przypadkach ciężkiej kwasicy metabolicznej i hiperamonemii.

Acyduria (kwasica) propionowa (PA) to organiczna kwasica spowodowana przez niedobór karboksylazy propionylo-CoA zależnej od biotyny. Podczas przemiany aminokwasów: izoleucyny, waliny, metioniny i treoniny, a także nieparzysto łańcuchowych kwasów tłuszczowych i cholesterolu następuje ich degradacja do propionylo-CoA. Związek ten jest następnie konwertowany przez karboksylazę propionylo-CoA do metylomalonylo-CoA. Niedobór karboksylazy powoduje powstanie kwasu propionowego, który w ostrej postaci choroby gromadzi się, prowadząc do zaburzeń biochemicznych, w tym głębokiej kwasicy metabolicznej (z powodu produkcji ciał ketonowych i akumulacji kwasów organicznych), hipoglikemii i hiperamonemii. Choroba charakteryzuje się zagrażającymi życiu epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi oraz powikłaniem w postaci kardiomiopatii. PA należy do grupy wrodzonych wad metabolizmu. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Częstość występowania choroby szacuje się na około 1:50 000 – 1:100 000. W leczeniu stosuje się dietę z ograniczeniem prekursorów kwasu propionowego, tj. izoleucyny, metioniny, treoniny i waliny. Wczesne wykrycie i leczenie prowadzą do spadku śmiertelności w pierwszym roku życia i zwiększa przeżycie we wczesnym dzieciństwie. Dzięki zastosowaniu leczenia można uniknąć ostrych przełomów z hiperamonemią, co zmniejsza ryzyko zgonu oraz wystąpienia upośledzenia umysłowego i niedowładów (zespołu pozapiramidowego). Jednakże odsetek pacjentów z zaburzeniami rozwoju poznawczego wśród pacjentów z acydurią propionową wciąż pozostaje wysoki. Opcją terapeutyczną jest wczesna transplantacja wątroby, ale jej wpływ na dalsze rokowanie nadal nie jest w pełni wyjaśniony i konieczne są dalsze badania.

Acyduria glutarowa typu I (GA-I) jest rzadką, dziedziczoną autosomalnie recesywnie chorobą metaboliczną należącą do grupy kwasic organicznych. Schorzenie jest spowodowane niedoborem dehydrogenazy glutarylo-CoA, enzymu uczestniczącego w katabolizmie lizyny, hydroksylizyny i tryptofanu. Defekt metaboliczny prowadzi do gromadzenia się toksycznych metabolitów, przede wszystkim kwasu glutarowego i 3-hydroksyglutarowego, które wywierają szkodliwy wpływ na ośrodkowy układ nerwowy. Częstość występowania choroby na świecie szacuje się na około 1 przypadek na 100 000 żywych urodzeń. Codzienne postępowanie terapeutyczne obejmuje stosowanie diety ubogiej w lizynę oraz suplementację L-karnityną, a także szybkie wdrażanie leczenia doraźnego w przypadku chorób współistniejących. W trakcie ostrych epizodów dekompensacji metabolicznej postępowanie obejmuje przede wszystkim zwiększenie podaży energii (o 20-100% powyżej zalecanego dziennego spożycia), czasowe wyeliminowanie naturalnego białka z diety na 24-48 godzin, a następnie jego stopniowe ponowne wprowadzanie, podwojenie dawki L-karnityny oraz ścisłe monitorowanie stężenia glukozy, gospodarki elektrolitowej i wodnej, a także stężenia mocznika i parametrów czynności wątroby przez odpowiednio wykwalifikowany, interdyscyplinarny zespół specjalistów. Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia doraźnego ma kluczowe znaczenie dla zapobiegania uszkodzeniu neuronów oraz rozwojowi wtórnej dystonii. Rokowanie zależy od wczesnego rozpoznania choroby oraz konsekwentnego prowadzenia leczenia i postępowania terapeutycznego. Niedobór dehydrogenazy glutarylo-CoA jest obecnie uznawany za chorobę neurometaboliczną poddającą się skutecznemu leczeniu.

Deficyt beta – ketotiolazy (BKTD) to rzadka, genetycznie uwarunkowana kwasica organiczna, wpływająca na metabolizm ciał ketonowych oraz katabolizm izoleucyny, charakteryzująca się nawracającymi epizodami kwasicy ketonowej, którym towarzyszą wymioty, duszność, zaburzenia oddychania, hipotonia, letarg oraz śpiączka. Objawy choroby pojawiają się zwykle w okresie niemowlęcym, a epizody dekompensacji metabolicznej najczęściej ustępują do okresu dojrzewania. Szacowana częstość występowania choroby przy urodzeniu wynosi od 1 na 100 000 do 1 na 230 000 żywych urodzeń na świecie. W przebiegu przełomu ketokwasicowego należy niezwłocznie wdrożyć dożylne podawanie płynów zawierających glukozę i elektrolity. W celu leczenia kwasicy należy zastosować wodorowęglan sodu (początkowo w dawce 1 mmol/kg masy ciała podawanej przez 10 minut, a następnie w ciągłym wlewie). Korzystne może być również stosowanie suplementacji L-karnityną. Dializoterapia jest skuteczna, jednak zwykle nie jest konieczna. Pacjenci nieprzytomni oraz chorzy z ciężką dusznością mogą wymagać wentylacji mechanicznej. Długoterminowe postępowanie terapeutyczne obejmuje unikanie głodzenia (a także dożylne podawanie glukozy w przypadku gorączki lub wymiotów) oraz u dzieci, umiarkowane ograniczenie podaży białka do 1,5-2,0 g/kg masy ciała na dobę. Zaleca się również unikanie diety bogatotłuszczowej (ketogennej) oraz stosowanie L-karnityny u pacjentów z jej niedoborem. Ograniczanie nadmiernej podaży izoleucyny może potencjalnie zmniejszać ryzyko powikłań neurologicznych, jednak obecnie brak jest dowodów naukowych potwierdzających skuteczność takiego postępowania. Rokowanie jest zazwyczaj dobre, pod warunkiem wczesnego rozpoznania choroby i właściwego leczenia, umożliwiającego zapobieganie epizodom kwasicy ketonowej.

Choroba syropu klonowego (MSUD) to rzadka, dziedziczna choroba metabolizmu aminokwasów rozgałęzionych, klasycznie charakteryzująca się występowaniem wkrótce po urodzeniu zaburzeń karmienia, letargu, wymiotów oraz charakterystycznego zapachu syropu klonowego wyczuwalnego w woskowinie usznej (a później również w moczu). W przypadku braku leczenia choroba prowadzi do postępującej encefalopatii oraz ośrodkowej niewydolności oddechowej. Wyróżnia się cztery częściowo nakładające się fenotypy kliniczne choroby: klasyczny, pośredni, okresowy (intermittent) oraz tiaminozależny. Częstość występowania choroby syropu klonowego (MSUD) przy urodzeniu szacuje się na około 1 przypadek na 150 000 żywych urodzeń. Klasyczna postać choroby może stanowić 50-75% wszystkich przypadków MSUD. Dostępne dane wskazują, że postać pośrednia choroby syropu klonowego (intermediate MSUD) może odpowiadać za około 30% wszystkich przypadków MSUD. Postać tiaminozależna choroby syropu klonowego (thiamine-responsive MSUD) wydaje się występować bardzo rzadko.

Brakuje danych pozwalających określić, jaki odsetek pacjentów stanowią osoby z okresową postacią choroby syropu klonowego (intermittent MSUD), jednak przypuszcza się, że postać ta jest niedostatecznie rozpoznawana. Klasyczna postać choroby syropu klonowego (MSUD) u noworodków stanowi stan nagły wymagający natychmiastowej interwencji medycznej. Ostre postępowanie lecznicze wymaga intensywnego wspomagania anabolizmu białkowego poprzez podawanie glukozy wraz z insuliną, dożylnych emulsji tłuszczowych, monitorowanie stężeń aminokwasów w osoczu oraz suplementację izoleucyny i waliny. Często konieczne jest zastosowanie hemodializy. Po stabilizacji stanu klinicznego niemowlęta wymagają stosowania wysokokalorycznych preparatów niezawierających aminokwasów rozgałęzionych (BCAA), ograniczenia podaży leucyny w diecie oraz ścisłego monitorowania w poradni chorób metabolicznych. Pacjenci muszą przestrzegać restrykcyjnej diety przez całe życie, a w okresie ciąży wymagają szczególnie uważnego nadzoru metabolicznego. Skuteczną metodą leczenia może być również ortotopowy przeszczep wątroby.

Leczenie postaci pośredniej choroby syropu klonowego (intermediate MSUD) jest podobne do leczenia postaci klasycznej. Niemowlęta wymagają stosowania wysokokalorycznych preparatów niezawierających aminokwasów rozgałęzionych (BCAA), ograniczenia podaży leucyny w diecie oraz ścisłego monitorowania w poradni metabolicznej. Postępowanie w przypadku ostrej dekompensacji metabolicznej wymaga intensywnego wspomagania anabolizmu białkowego poprzez podawanie glukozy wraz z insuliną, dożylne emulsje tłuszczowe, monitorowanie stężeń aminokwasów w osoczu oraz suplementację izoleucyny i waliny. Pacjenci muszą przestrzegać ścisłej diety przez całe życie, aby zapobiegać epizodom ostrej dekompensacji metabolicznej. Szczególnie istotne jest również prowadzenie ścisłego nadzoru metabolicznego w okresie ciąży.

Pacjenci z okresową postacią choroby syropu klonowego (*intermittent MSUD*) tolerują prawidłową podaż leucyny w diecie i na co dzień nie wymagają leczenia. Powinni jednak pozostawać pod regularną opieką poradni chorób metabolicznych oraz posiadać plan postępowania mający na celu zapobieganie ostrej dekompensacji metabolicznej, obejmujący stosowanie diety wysokokalorycznej i niskobiałkowej w okresach choroby.

Leczenie ostrej dekompensacji metabolicznej wymaga intensywnego wspomagania anabolizmu białkowego, co może obejmować podawanie glukozy wraz z insuliną, dożylne emulsje tłuszczowe, monitorowanie stężeń aminokwasów w osoczu oraz suplementację izoleucyny i waliny. Rokowanie jest dobre u pacjentów, u których choroba została wcześnie rozpoznana, szybko wdrożono odpowiednie leczenie oraz którzy przestrzegają ścisłej diety przez całe życie.

Wytyczne kliniczne

Odnalezione wytyczne kliniczne (14 dokumentów) są zasadniczo spójne w zakresie ogólnych celów postępowania dietetycznego w analizowanych wrodzonych wadach metabolizmu. W ramach zaleceń odnoszących się do terapii żywieniowej wskazywano, że kluczowym elementem postępowania jest ograniczenie spożycia białka naturalnego lub wybranych aminokwasów, których metabolizm prowadzi do kumulacji toksycznych metabolitów. W wytycznych opisywano zasadność stosowania diet o obniżonej zawartości białka, specjalistycznych mieszanek aminokwasowych, a także – zależnie od wskazania i sytuacji klinicznej – produktów niskobiałkowych lub niezawierających białka naturalnego bądź określonych aminokwasów. Jednocześnie konsekwentnie podkreślano potrzebę zapewnienia odpowiedniej podaży energii, w tym kalorii pochodzących ze źródeł pozabiałkowych, w celu ograniczenia katabolizmu, zmniejszenia ryzyka dekompensacji metabolicznej oraz utrzymania prawidłowego wzrastania i rozwoju pacjenta. Wspólnym elementem zaleceń jest również potrzeba indywidualizacji postępowania, stałego monitorowania biochemicznego i klinicznego oraz wdrażania planów awaryjnych w sytuacjach zwiększonego ryzyka dekompensacji metabolicznej, takich jak infekcje, głodzenie, zabiegi operacyjne lub inne stany stresu metabolicznego. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku deficytu beta-ketotiolazy, pomimo wskazywania na teoretyczne korzyści wynikające z umiarkowanego ograniczenia podaży białka w celu zmniejszenia obciążenia izoleucyną, autorzy wytycznych podkreślali brak wystarczających dowodów potwierdzających zasadność takiego postępowania.

Opinie ekspertów klinicznych

Zgodnie z opinią prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej, we wszystkich ocenianych wskazaniach (acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, acyduria glutarowa, deficyt beta-ketotiolazy oraz choroba syropu klonowego) aktualnie stosowaną technologią medyczną jest postępowanie dietetyczne obejmujące kontrolowane spożycie białka naturalnego oraz suplementację środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia medycznego (FSMP) niezawierającymi białka, a w większości wskazań również o kontrolowanym składzie aminokwasów. Preparat jest szczególnie przydatny u pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu, którzy wymagają znacznego ograniczenia naturalnego białka w diecie, ale jednocześnie muszą otrzymywać odpowiednią ilość energii i składników odżywczych, szczególnie w przypadku trudności w realizacji zaleceń dietetycznych i niskiego urozmaicenia diety w produkty dozwolone oraz w przypadku wybiórczości pokarmowej.

Wskazanie dowodów naukowych

Do niniejszego opracowania włączono 3 badania:

- Daly 2017 - badanie prospektywne, prowadzone przez okres 18 miesięcy. Celem badania była ocena długofalowych efektów stosowania mieszanki niezawierającej białka Basecal 200 u pacjentów powyżej 1 roku życia karmionych za pomocą sondy z rozpoznanymi acyduriami organicznymi (acydurią propionową, acydurią metylomalonową, acydurią izowalerianową i acydurią glutarową typu I).
- Pretese 2024 – retrospektywne badanie obserwacyjne, którego celem było opisanie leczenia dietetycznego u pacjentów z chorobą syropu klonowego (MSUD) oraz analiza możliwego wpływu diety niskobiałkowej i półsyntetycznej na skład ciała.
- Kowalik 2021 – opis przypadku (kobieta w ciąży cierpiąca na acydurię metylomalonową).

Wyniki badania Pretese 2024 wykazały, że pacjenci z MSUD (N=13) stosują zbilansowaną dietę, a ich skład ciała pod względem zawartości tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała jest zbliżony do składu ciała osób zdrowych. Ponadto wskazano na częste występowanie osteopenii już w młodym wieku oraz wyraźną skłonność do rozwoju osteopenii już w młodym wieku; u dorosłych pacjentów z klasyczną postacią MSUD wskaźnik BMD był gorszy niż u dzieci. Uzasadnia to podjęcie dalszych badań w celu zidentyfikowania potencjalnych czynników ryzyka, a w szczególności sprawdzenia, czy przewlekłe spożywanie mieszanek aminokwasowych zaburza fizjologiczny proces mineralizacji oraz czy celowe byłoby stosowanie leków niewpływających na pH preparatów białkozastępczych, a także opracowanie nowych mieszanek o mniejszym negatywnym wpływie na zdrowie kości. Stwierdzono ponadto dodatnią korelację między spożyciem białka a beztłuszczową masą ciała oraz ujemną korelację między spożyciem mieszanki aminokwasowej pozbawionej aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) a wskaźnikiem Z (Z-score) gęstości mineralnej kości. Do ograniczeń badania Pretese 2024 należy brak pomiarów kalorymetrycznych oraz brak analizy korelacji z kwasicą i niską mineralizacją kości. Ponadto badana populacja była niejednorodna pod względem wieku i stopnia zaawansowania choroby. Z drugiej strony, istotną zaletą badania jest uwzględnienie zarówno pacjentów pediatrycznych, jak i dorosłych, co pozwoliło zaobserwować pogorszenie stanu układu kostnego w wieku dorosłym po wieloletnim stosowaniu tej samej terapii dietetycznej.

Wyniki badania Daly 2017 wskazują, że zastosowanie gotowej mieszanki niezawierającej białka i przeznaczonej dla dzieci powyżej 1. roku życia – w połączeniu ze źródłami białka (białkiem naturalnym oraz wolnymi od prekursorów aminokwasami L-AA) w celu zaspokojenia indywidualnego zapotrzebowania na białko – poprawiło podaż składników odżywczych oraz stan biochemiczny u dzieci z kwasicami organicznymi (N=13). Ponadto uprościło schematy żywienia. W ciągu 18 miesięcy odnotowano znaczną poprawę w zakresie spożycia niezbędnych kwasów tłuszczowych, witamin i minerałów (wapnia, żelaza, cynku, selenu, fosforu, witaminy B12, potasu, magnezu, sodu oraz kwasu dokozaheksaenowego i arachidonowego), co przełożyło się na poprawę biochemicznych wskaźników stanu odżywienia w odniesieniu do poziomu cynku, selenu i hemoglobiny w osoczu oraz wartości MCV. Skład odżywczy badanej mieszanki może wymagać dalszej optymalizacji. Spożycie magnezu, potasu i sodu nadal kształtowało się poniżej wartości referencyjnych. Stosowana w badaniu mieszanka żywieniowa nie zawierała błonnika, jednak dodawanie go do mieszanki może być niekorzystne dla dzieci z PA i MMA. Znaczna część pacjentów z badanej grupy zmagała się z przewlekłymi zaparciami i wymagała regularnego stosowania środków przeczyszczających. Autorzy wskazują też na ograniczenia badania: niewielką grupę dzieci, ponadto brak oceny biochemicznego statusu kwasów tłuszczowych. Nie analizowano również poziomu kwasów organicznych, stanu odżywienia białkiem ani profilu aminokwasowego, gdyż nie stanowiło to celu badania.

W opisie przypadku Kowalik 2021 kobieta w ciąży cierpiąca na acydurię metylomalonową, otrzymywała m.in. formułę bezbiałkową (Milupa Basic-P). Spożycie energii i białka naturalnego i białka całkowitego wzrosło w kolejnych miesiącach, utrzymując stałą podaż przez całą ciążę. Z uwagi na niskie stężenie izoleucyny oraz waliny włączono suplementację tych aminokwasów w dawce 100 mg na dobę w pierwszym trymestrze oraz 150 mg na dobę w 2 i 3 trymestrze. W czasie ciąży nie było ani klinicznych, ani biochemicznych objawów dekompensacji

metabolicznej. Kobieta urodziła zdrową dziewczynkę w 38. tygodniu ciąży przez cięcie cesarskie. W okresie okołoporodowym nie zaraportowano dekompensacji metabolicznej, chociaż wystąpiło nasilenie acydurii metylomalonowej do 31,1 µmol/L w badaniu metodą suchej kropli krwi na 2 tygodnie przed porodem. Dziecko rozwijało się prawidłowo i nie wykazywało żadnych problemów klinicznych. Autorzy badania wskazują, że długoterminowe kliniczne i biochemiczne monitorowanie dietetyczne ma kluczowe znaczenie dla zapewnienia korzystnych wyników leczenia. Terapia powinna być dobierana indywidualnie do pacjenta. Niemniej wciąż potrzeba więcej danych i długoterminowych wyników leczenia pacjentów z acydurią metylomalonową na różnych etapach życia.

Należy zwrócić uwagę na ograniczenia niniejszej analizy, w tym brak badań z najwyższych poziomów klasyfikacji – randomizowanych badań klinicznych. Ze względu na fakt, że oceniane jednostki chorobowe należą do grupy chorób rzadkich, brak dostępnych badań klinicznych jest jednak zrozumiały. W badaniach uczestniczyła niewielka liczba pacjentów. Odnaleziono jedno badanie, w którym był stosowany preparat Basecal 200, ponadto niniejsze opracowanie zostało oparte o dowody pochodzące z badań, gdzie stosowane były także inne nazwy handlowe preparatów niezawierających białka. Dowody naukowe odnaleziono dla wszystkich wskazań, z wyjątkiem deficytu beta-ketotiolazy.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ, cena śsspż Basecal 200, proszek, saszetki 43g, za opakowanie zawierające 30 saszetek wynosi 538,64 PLN (szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawiera marżę hurtową). W 2025 r. wydano 15 zgód na refundację 87 opakowań śsspż Basecal 200 w ramach importu docelowego, na łączną kwotę 38 782,08 PLN.

Ankietowana przez Agencję ekspertka nie oszacowała liczebności populacji docelowej w Polsce w ocenianych wskazaniach, podała natomiast liczbę nowych zachorowań / rok, która wynosi w zależności od wskazania: 1-3 pacjentów.

Biorąc pod uwagę powyższe, populację docelową w ocenianych wskazaniach przyjęto na podstawie danych MZ, tj. odpowiednio:

- acyduria metylomalonowa - 2 pacjentów;
- acyduria izowalerianowa - 5 pacjentów;
- acyduria propionowa - 1 pacjent;
- acyduria glutarowa – 1 pacjent,
- deficyt beta-ketotiolazy - 2 pacjentów,
- choroba syropu klonowego – 1 pacjent.

Oszacowano koszty przy założeniu zużycia 12 – 24 opakowań na pacjenta na rok (wariant maksymalny na podstawie opinii eksperckiej, gdyż dane MZ wskazują, że liczba opakowań śsspż Basecal 200 przypadająca na jednego pacjenta na rok w zależności od wskazania wyniosła w 2025 r. od około 7 do 12 opakowań).

Przy przyjęciu powyższych założeń, sumaryczna roczna kwota refundacji w docelowej populacji (12 pacjentów) w zależności od ilości zużytych opakowań (od 12 do 24) wyniesie od 87 491,34 PLN – 174 982,69 PLN rocznie. Biorąc jednak pod uwagę dotychczasowe wydatki NFZ, rzeczywista kwota refundacji prawdopodobnie będzie niższa.

Uwagi dodatkowe

Brak.

9. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Daly 2017a	Daly A., Evans S., Ashmore C., Chahal S., Santra S., MacDonald A. (2017) The challenge of nutritional profiling of a protein-free feed module for children on low protein tube feeds with organic acidaemias. J Hum Nutr Diet. doi: 10.1111/jhn.12455
Daly 2017b	Daly A. et al: Refining low protein modular feeds for children on low protein tube feeds with organic acidaemias; Genetics and Metabolism Reports 13 (2017) 99–104; http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.08.003
Pretese 2024	Pretese, R.; Bonfanti, C.; Faraguna, M.C.; Fantasia, M.; Crescitelli, V.; Barzaghi, S.; Botti, M.; Mezzanotti, G.; Gasperini, S. The Impact of Diet on Body Composition in a Cohort of Pediatric and Adult Patients with Maple Syrup Urine Disease. Nutrients 2024, 16, 3145. https://doi.org/10.3390/nu16183145
Kowalik 2021	Kowalik A. et al., Dietary Treatment from Birth to Pregnancy in a Woman with Methylmalonic Aciduria, Medicina 2021, 57, 128; https://doi.org/10.3390/medicina57020128
Rekomendacje kliniczne	
Baumgartner 2021	Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, Huemer M, Hochuli M, Assoun M, Ballhausen D, Burlina A, Fowler B, Grünert SC, Grünewald S, Honzik T, Merinero B, Pérez-Cerdá C, Scholl-Bürgi S, Skovby F, Wijburg F, MacDonald A, Martinelli D, Sass JO, Valayannopoulos V, Chakrapani A. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet J Rare Dis. 2014 Sep 2;9:130. doi: 10.1186/s13023-014-0130-8. PMID: 25205257; PMCID: PMC4180313.
BIMDG 2020	Clinical Paediatric Dietetics, EDITED BY, Vanessa Shaw, MBE, MA, PG Dip Dietetics, RD, FBDA, Honorary Associate Professor of Paediatric Dietetics, University of Plymouth, Plymouth, UK, Fifth Edition
Blackburn 2017	Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, Klee EW, Atwal PS. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. Appl Clin Genet. 2017 Sep 6; 10:57-66. doi: 10.2147/TACG.S125962. PMID: 28919799; PMCID: PMC5593394.
Boy 2023	Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Ballhausen D, Baumgartner MR, Beblo S, Burgard P, Chapman KA, Dobbelaere D, Heringer-Seifert J, Fleissner S, Grohmann-Held K, Hahn G, Harting I, Hoffmann GF, Jochum F, Karall D, Konstantopoulous V, Krawinkel MB, Lindner M, Märtner EMC, Nuoffer JM, Okun JG, Plecko B, Posset R, Sahm K, Scholl-Bürgi S, Thimm E, Walter M, Williams M, Vom Dahl S, Ziagaki A, Zschocke J, Kölker S. Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Third revision. J Inherit Metab Dis. 2023 May;46(3):482-519. doi: 10.1002/jimd.12566. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36221165.
ERKNet i MetabERN 2024	Servais A, Zacchia M, Dehoux L, Shroff R, Brassier A, Taurisano R, Kölker S, Oh J, Ariceta G, Stojanovic J, Hörster F, Strologo D, Spada M, Schiff M, Dionisi-Vici C. Clinical Practice Recommendations on Kidney Management in Methylmalonic Acidemia: an Expert Consensus Statement From ERKNet and MetabERN. Kidney Int Rep. 2024 Sep 6;9(12):3362-3374. doi: 10.1016/j.ekir.2024.09.002. PMID: 39698355; PMCID: PMC11652068.
Forny 2021	Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, Dixon M, Grünert SC, Grunewald S, Haliloglu G, Hochuli M, Honzik T, Karall D, Martinelli D, Molema F, Sass JO, Scholl-Bürgi S, Tal G, Williams M, Huemer M, Baumgartner MR. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision. J Inherit Metab Dis. 2021 May;44(3):566-592. doi: 10.1002/jimd.12370. Epub 2021 Mar 9. Erratum in: J Inherit Metab Dis. 2022 Jul;45(4):862. doi: 10.1002/jimd.12535. PMID: 33595124; PMCID: PMC8252715.
Fraizer 2014	Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, Splett PL, Stembridge A, Singh RH. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. Mol Genet Metab. 2014 Jul;112(3):210-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.05.006. Epub 2014 May 17. PMID: 24881969.
Jurecki 2019	Jurecki E, Ueda K, Frazier D, Rohr F, Thompson A, Hussa C, Obernolte L, Reineking B, Roberts AM, Yannicelli S, Osara Y, Stembridge A, Splett P, Singh RH. Nutrition management guideline for propionic acidemia: An evidence- and consensus-based approach. Mol Genet Metab. 2019 Apr;126(4):341-354. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.02.007. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30879957.
Konsensus Ekspertów 2025 (Arabia Saudyjska)	Handoom B, Alohali E, Elsagher H, Alohali L, Alhamed N, Alabyad W. Nutritional management of metabolic disorders in neonates and infants in Saudi Arabia: consensus recommendations. Orphanet J Rare Dis. 2025 Nov 17;20(1):585. doi: 10.1186/s13023-025-03949-0. PMID: 41250200; PMCID: PMC12625242.
Konsensus Ekspertów 2025 (Iran)	Rostampour N, Dalili S, Moravej H, Afshar Z, Yazdani N, Mousavi ST, Rostami P, Zamanfar D, Yahay M, Nikravesh A, Beyzaei Z, Davoodi MA, Sedaghat A, Hakemzadeh T, Talea A. Comprehensive Iranian guidelines for the diagnosis and management of maple syrup urine disease: an evidence- and consensus- based approach. Orphanet J Rare Dis. 2025 Jan 7;20(1):8. doi: 10.1186/s13023-025-03533-6. PMID: 39773751; PMCID: PMC11707931.
New England Consortium of Metabolic Programs 2020	New England Consortium of Metabolic Programs, MSUD, https://www.newenglandconsortium.org/msud

Servais 2026	Servais A, Abi-Wardé MT, Arnoux JB, Burlina A, Feillet F, Giordano V, Longo N, Yap S. Management of acute metabolic decompensation in maple syrup urine disease: guidance based on international clinical practice. Orphanet J Rare Dis. 2026 Jun 6;21(1):279. doi: 10.1186/s13023-026-04418-y. PMID: 42251408; PMCID: PMC13471534.
Thimm 2025	Thimm E, Riederer A, Vockley J, Dobbelaere D, Williams M, MacDonald A, Dokoupil K, Schatz UA, Ensenauer R. Practical Considerations for the Diagnosis and Management of Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase Deficiency (Isovaleric Acidemia): Systematic Search and Review and Expert Opinions. Int J Neonatal Screen. 2025 Oct 10;11(4):92. doi: 10.3390/ijns11040092. PMID: 41133704; PMCID: PMC12551068.
Zalecenia dietetyczne w pediatrii z 2020	Zlecenia dietetyczne w pediatrii z 2020, 2/2.13 Wybrane wrodzone wady metabolizmu, Copyright by Forum Media Polska Sp. z o.o.
Pozostałe publikacje	
Ulotka Basecal 200	https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/basecal.pdf (data dostępu: 8.10.2026 r.)

10. Załączniki

10.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) (data ostatniego wyszukiwania: 19.08.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#33	Search: (((Beta ketothiolase deficiency[Title/Abstract] OR ((Alpha-Methylacetoacetic[Title/Abstract] OR 2-Methyl-3 Hydroxybutyric[Title/Abstract] OR 3-Methylhydroxybutyric[Title/Abstract]) AND (Acidemia[Title/Abstract] OR Acidemia[Title/Abstract] OR Acidurias[Title/Abstract] OR Aciduria[Title/Abstract])) OR 2-Alpha-Methyl-3 Hydroxybutyricacidemia[Title/Abstract] OR Alpha methylacetoaceticaciduria[Title/Abstract] OR 2-methyl-3 hydroxybutyricacidemia[Title/Abstract] OR (Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase[Title/Abstract] OR Mitochondrial AcetoacetylCoA Thiolase[Title/Abstract] OR 3-oxothiolase[Title/Abstract] OR 3-ketothiolase[Title/Abstract] OR Beta Ketothiolase[Title/Abstract] OR 3-Alpha-Ketothiolase[Title/Abstract] OR 3-Alpha-Ktd[Title/Abstract] OR 3-Alpha Oxothiolase[Title/Abstract] OR Mitochondrial 2-Methylacetoacetyl-Coa Thiolase[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR B-Ketothiolase[Title/Abstract]) AND (Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiencies[Title/Abstract]))) OR (Beta ketothiolase deficiency [Supplementary Concept])) AND (("Diet, Protein-Restricted"[Mesh]) OR (Low protein diet OR Low protein diets OR Protein free diet OR Protein free diets OR Protein restricted diet OR Protein restricted diets OR diet low protein OR diets low protein OR diet protein free OR diets protein free OR diet protein restricted OR diets protein restricted OR Basic-p OR Basic p OR Basecal OR Basecal 200)) Filters: English, Polish, Humans	**27**
#32	Search: (((Beta ketothiolase deficiency[Title/Abstract] OR ((Alpha-Methylacetoacetic[Title/Abstract] OR 2-Methyl-3 Hydroxybutyric[Title/Abstract] OR 3-Methylhydroxybutyric[Title/Abstract]) AND (Acidemia[Title/Abstract] OR Acidemia[Title/Abstract] OR Acidurias[Title/Abstract] OR Aciduria[Title/Abstract])) OR 2-Alpha-Methyl-3 Hydroxybutyricacidemia[Title/Abstract] OR Alpha-methylacetoaceticaciduria[Title/Abstract] OR 2-methyl-3 hydroxybutyricacidemia[Title/Abstract] OR (Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase[Title/Abstract] OR Mitochondrial AcetoacetylCoA Thiolase[Title/Abstract] OR 3-oxothiolase[Title/Abstract] OR 3-ketothiolase[Title/Abstract] OR Beta Ketothiolase[Title/Abstract] OR 3-Alpha-Ketothiolase[Title/Abstract] OR 3-Alpha-Ktd[Title/Abstract] OR 3-Alpha Oxothiolase[Title/Abstract] OR Mitochondrial 2-Methylacetoacetyl-Coa Thiolase[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR B-Ketothiolase[Title/Abstract]) AND (Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiencies[Title/Abstract]))) OR (Beta ketothiolase deficiency [Supplementary Concept])) AND (("Diet, Protein-Restricted"[Mesh]) OR (Low protein diet OR Low protein diets OR Protein free diet OR Protein free diets OR Protein restricted diet OR Protein restricted diets OR diet low protein OR diets low protein OR diet protein free OR diets protein free OR diet protein restricted OR diets protein restricted OR Basic-p OR Basic p OR Basecal OR Basecal 200))	55
#31	Search: ((Beta ketothiolase deficiency[Title/Abstract] OR ((Alpha-Methylacetoacetic[Title/Abstract] OR 2-Methyl-3 Hydroxybutyric[Title/Abstract] OR 3-Methylhydroxybutyric[Title/Abstract]) AND (Acidemia[Title/Abstract] OR Acidemia[Title/Abstract] OR Acidurias[Title/Abstract] OR Aciduria[Title/Abstract])) OR 2-Alpha-Methyl-3 Hydroxybutyricacidemia[Title/Abstract] OR Alpha-methylacetoaceticaciduria[Title/Abstract] OR 2-methyl-3 hydroxybutyricacidemia[Title/Abstract] OR (Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase[Title/Abstract] OR Mitochondrial AcetoacetylCoA Thiolase[Title/Abstract] OR 3-oxothiolase[Title/Abstract] OR 3-ketothiolase[Title/Abstract] OR Beta Ketothiolase[Title/Abstract] OR 3-Alpha-Ketothiolase[Title/Abstract] OR 3-Alpha-Ktd[Title/Abstract] OR 3-Alpha Oxothiolase[Title/Abstract] OR Mitochondrial 2-Methylacetoacetyl-Coa Thiolase[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR B-Ketothiolase[Title/Abstract]) AND (Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiencies[Title/Abstract]))) OR (Beta ketothiolase deficiency [Supplementary Concept])	1 634
#30	Search: (Beta ketothiolase deficiency[Title/Abstract] OR ((Alpha-Methylacetoacetic[Title/Abstract] OR 2-Methyl-3 Hydroxybutyric[Title/Abstract] OR 3-Methylhydroxybutyric[Title/Abstract]) AND (Acidemia[Title/Abstract] OR Acidemia[Title/Abstract] OR Acidurias[Title/Abstract] OR Aciduria[Title/Abstract])) OR 2-Alpha-Methyl-3 Hydroxybutyricacidemia[Title/Abstract] OR Alpha-methylacetoaceticaciduria[Title/Abstract] OR 2-methyl-3 hydroxybutyricacidemia[Title/Abstract] OR (Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase[Title/Abstract] OR Mitochondrial AcetoacetylCoA Thiolase[Title/Abstract] OR 3-oxothiolase[Title/Abstract] OR 3-ketothiolase[Title/Abstract] OR Beta Ketothiolase[Title/Abstract] OR 3-Alpha-Ketothiolase[Title/Abstract] OR 3-Alpha-Ktd[Title/Abstract] OR 3-Alpha Oxothiolase[Title/Abstract] OR Mitochondrial 2-Methylacetoacetyl-Coa Thiolase[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR B-Ketothiolase[Title/Abstract]) AND (Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiencies[Title/Abstract]))	1 628
#29	Search: Beta ketothiolase deficiency [Supplementary Concept]	38
#28	Search: ((Maple Syrup Urine Disease[Title/Abstract] OR Maple Syrup Urine Diseases[Title/Abstract] OR Maple Syrup Disease[Title/Abstract] OR Maple Syrup Diseases[Title/Abstract] OR BCKD Deficiency[Title/Abstract] OR BCKD Deficiencies[Title/Abstract] OR Keto Acid Decarboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Keto Acid Decarboxylase Deficiencies[Title/Abstract] OR MSUD[Title/Abstract] OR Branched Chain Ketoaciduria[Title/Abstract] OR Branched Chain Ketoacidurias[Title/Abstract] OR Branched Chain Ketonuria[Title/Abstract] OR Branched Chain Ketonurias[Title/Abstract] OR Branched Chain alpha Keto Acid Dehydrogenase	**77**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	Deficiency[Title/Abstract] OR Branched Chain alpha Keto Acid Dehydrogenase Deficiencies[Title/Abstract] OR Ketoaciduria Branched Chain[Title/Abstract] OR Ketoacidurias Branched Chain[Title/Abstract] OR Ketonuria Branched Chain[Title/Abstract] OR Ketonurias Branched Chain[Title/Abstract] OR Leucinosis[Title/Abstract] OR mckusick 24860[Title/Abstract]) OR ("Maple Syrup Urine Disease"[Mesh])) AND (("Diet, Protein-Restricted"[Mesh]) OR (Low protein diet OR Low protein diets OR Protein free diet OR Protein free diets OR Protein restricted diet OR Protein restricted diets OR diet low protein OR diets low protein OR diet protein free OR diets protein free OR diet protein restricted OR diets protein restricted OR Basic-p OR Basic p OR Basecal OR Basecal 200)) Filters: English, Polish, Humans	
#27	Search: ((Maple Syrup Urine Disease[Title/Abstract] OR Maple Syrup Urine Diseases[Title/Abstract] OR Maple Syrup Disease[Title/Abstract] OR Maple Syrup Diseases[Title/Abstract] OR BCKD Deficiency[Title/Abstract] OR BCKD Deficiencies[Title/Abstract] OR Keto Acid Decarboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Keto Acid Decarboxylase Deficiencies[Title/Abstract] OR MSUD[Title/Abstract] OR Branched Chain Ketoaciduria[Title/Abstract] OR Branched Chain Ketoacidurias[Title/Abstract] OR Branched Chain Ketonuria[Title/Abstract] OR Branched Chain Ketonurias[Title/Abstract] OR Branched Chain alpha Keto Acid Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR Branched Chain alpha Keto Acid Dehydrogenase Deficiencies[Title/Abstract] OR Ketoaciduria Branched Chain[Title/Abstract] OR Ketoacidurias Branched Chain[Title/Abstract] OR Ketonuria Branched Chain[Title/Abstract] OR Ketonurias Branched Chain[Title/Abstract] OR Leucinosis[Title/Abstract] OR mckusick 24860[Title/Abstract]) OR ("Maple Syrup Urine Disease"[Mesh])) AND (("Diet, Protein-Restricted"[Mesh]) OR (Low protein diet OR Low protein diets OR Protein free diet OR Protein free diets OR Protein restricted diet OR Protein restricted diets OR diet low protein OR diets low protein OR diet protein free OR diets protein free OR diet protein restricted OR diets protein restricted OR Basic-p OR Basic p OR Basecal OR Basecal 200))	122
#26	Search: (Maple Syrup Urine Disease[Title/Abstract] OR Maple Syrup Urine Diseases[Title/Abstract] OR Maple Syrup Disease[Title/Abstract] OR Maple Syrup Diseases[Title/Abstract] OR BCKD Deficiency[Title/Abstract] OR BCKD Deficiencies[Title/Abstract] OR Keto Acid Decarboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Keto Acid Decarboxylase Deficiencies[Title/Abstract] OR MSUD[Title/Abstract] OR Branched Chain Ketoaciduria[Title/Abstract] OR Branched Chain Ketoacidurias[Title/Abstract] OR Branched Chain Ketonuria[Title/Abstract] OR Branched Chain Ketonurias[Title/Abstract] OR Branched Chain alpha Keto Acid Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR Branched Chain alpha Keto Acid Dehydrogenase Deficiencies[Title/Abstract] OR Ketoaciduria Branched Chain[Title/Abstract] OR Ketoacidurias Branched Chain[Title/Abstract] OR Ketonuria Branched Chain[Title/Abstract] OR Ketonurias Branched Chain[Title/Abstract] OR Leucinosis[Title/Abstract] OR mckusick 24860[Title/Abstract]) OR ("Maple Syrup Urine Disease"[Mesh])	1 870
#25	Search: Maple Syrup Urine Disease[Title/Abstract] OR Maple Syrup Urine Diseases[Title/Abstract] OR Maple Syrup Disease[Title/Abstract] OR Maple Syrup Diseases[Title/Abstract] OR BCKD Deficiency[Title/Abstract] OR BCKD Deficiencies[Title/Abstract] OR Keto Acid Decarboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Keto Acid Decarboxylase Deficiencies[Title/Abstract] OR MSUD[Title/Abstract] OR Branched Chain Ketoaciduria[Title/Abstract] OR Branched Chain Ketoacidurias[Title/Abstract] OR Branched Chain Ketonuria[Title/Abstract] OR Branched Chain Ketonurias[Title/Abstract] OR Branched Chain alpha Keto Acid Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR Branched Chain alpha Keto Acid Dehydrogenase Deficiencies[Title/Abstract] OR Ketoaciduria Branched Chain[Title/Abstract] OR Ketoacidurias Branched Chain[Title/Abstract] OR Ketonuria Branched Chain[Title/Abstract] OR Ketonurias Branched Chain[Title/Abstract] OR Leucinosis[Title/Abstract] OR mckusick 24860[Title/Abstract]	1 624
#24	Search: "Maple Syrup Urine Disease"[Mesh]	1 269
#23	Search: ((Glutaric Aciduria[Title/Abstract] OR Aciduria Glutaric[Title/Abstract] OR Glutaric Acidemia[Title/Abstract] OR Acidemia Glutaric[Title/Abstract] OR Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR Glutaryl-CoA Oxidase Deficiency[Title/Abstract] OR Glutaric Acidurias[Title/Abstract] OR Acidurias Glutaric[Title/Abstract] OR Glutaric Acidemias[Title/Abstract] OR Acidemias Glutaric[Title/Abstract] OR Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiencies[Title/Abstract] OR Glutaryl-CoA Oxidase Deficiencies[Title/Abstract] OR Glutaric Acidaemia[Title/Abstract] OR Acidaemia Glutaric[Title/Abstract] OR Glutaric Acidaemias[Title/Abstract] OR Acidaemias Glutaric[Title/Abstract] OR electron transfer flavoprotein deficiency[Title/Abstract] OR ETF deficiency[Title/Abstract] OR multiple acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR multiple acyl coenzyme A dehydrogenation deficiency[Title/Abstract]) OR ("Glutaric Acidemia I" [Supplementary Concept] OR "Glutaric aciduria 2" [Supplementary Concept] OR "Glutaric Aciduria III" [Supplementary Concept])) AND (("Diet, Protein-Restricted"[Mesh]) OR (Low protein diet OR Low protein diets OR Protein free diet OR Protein free diets OR Protein restricted diet OR Protein restricted diets OR diet low protein OR diets low protein OR diet protein free OR diets protein free OR diet protein restricted OR diets protein restricted OR Basic-p OR Basic p OR Basecal OR Basecal 200)) Filters: English, Polish, Humans	**48**
#22	Search: ((Glutaric Aciduria[Title/Abstract] OR Aciduria Glutaric[Title/Abstract] OR Glutaric Acidemia[Title/Abstract] OR Acidemia Glutaric[Title/Abstract] OR Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR Glutaryl-CoA Oxidase Deficiency[Title/Abstract] OR Glutaric Acidurias[Title/Abstract] OR Acidurias Glutaric[Title/Abstract] OR Glutaric Acidemias[Title/Abstract] OR Acidemias Glutaric[Title/Abstract] OR Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiencies[Title/Abstract] OR Glutaryl-CoA Oxidase Deficiencies[Title/Abstract] OR Glutaric Acidaemia[Title/Abstract] OR Acidaemia	77

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	Glutaric[Title/Abstract] OR Glutaric Acidaemias[Title/Abstract] OR Acidaemias Glutaric[Title/Abstract] OR electron transfer flavoprotein deficiency[Title/Abstract] OR ETF deficiency[Title/Abstract] OR multiple acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR multiple acyl coenzyme A dehydrogenation deficiency[Title/Abstract]) OR ("Glutaric Acidemia I" [Supplementary Concept] OR "Glutaric aciduria 2" [Supplementary Concept] OR "Glutaric Aciduria III" [Supplementary Concept])) AND (("Diet, Protein-Restricted"[Mesh]) OR (Low protein diet OR Low protein diets OR Protein free diet OR Protein free diets OR Protein restricted diet OR Protein restricted diets OR diet low protein OR diets low protein OR diet protein free OR diets protein free OR diet protein restricted OR diets protein restricted OR Basic-p OR Basic p OR Basecal OR Basecal 200))	
#21	Search: (Glutaric Aciduria[Title/Abstract] OR Aciduria Glutaric[Title/Abstract] OR Glutaric Acidemia[Title/Abstract] OR Acidemia Glutaric[Title/Abstract] OR Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR Glutaryl-CoA Oxidase Deficiency[Title/Abstract] OR Glutaric Acidurias[Title/Abstract] OR Acidurias Glutaric[Title/Abstract] OR Glutaric Acidemias[Title/Abstract] OR Acidemias Glutaric[Title/Abstract] OR Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiencies[Title/Abstract] OR Glutaryl-CoA Oxidase Deficiencies[Title/Abstract] OR Glutaric Acidaemia[Title/Abstract] OR Acidaemia Glutaric[Title/Abstract] OR Glutaric Acidaemias[Title/Abstract] OR Acidaemias Glutaric[Title/Abstract] OR electron transfer flavoprotein deficiency[Title/Abstract] OR ETF deficiency[Title/Abstract] OR multiple acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR multiple acyl coenzyme A dehydrogenation deficiency[Title/Abstract]) OR ("Glutaric Acidemia I" [Supplementary Concept] OR "Glutaric aciduria 2" [Supplementary Concept] OR "Glutaric Aciduria III" [Supplementary Concept])	1 214
#20	Search: Glutaric Aciduria[Title/Abstract] OR Aciduria Glutaric[Title/Abstract] OR Glutaric Acidemia[Title/Abstract] OR Acidemia Glutaric[Title/Abstract] OR Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR Glutaryl-CoA Oxidase Deficiency[Title/Abstract] OR Glutaric Acidurias[Title/Abstract] OR Acidurias Glutaric[Title/Abstract] OR Glutaric Acidemias[Title/Abstract] OR Acidemias Glutaric[Title/Abstract] OR Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiencies[Title/Abstract] OR Glutaryl-CoA Oxidase Deficiencies[Title/Abstract] OR Glutaric Acidaemia[Title/Abstract] OR Acidaemia Glutaric[Title/Abstract] OR Glutaric Acidaemias[Title/Abstract] OR Acidaemias Glutaric[Title/Abstract] OR electron transfer flavoprotein deficiency[Title/Abstract] OR ETF deficiency[Title/Abstract] OR multiple acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR multiple acyl coenzyme A dehydrogenation deficiency[Title/Abstract]	1 201
#19	Search: "Glutaric Acidemia I" [Supplementary Concept] OR "Glutaric aciduria 2" [Supplementary Concept] OR "Glutaric Aciduria III" [Supplementary Concept]	268
#18	Search: ((Acidemia Propionic[Title/Abstract] OR Propionic acidemia[Title/Abstract] OR Aciduria Propionic[Title/Abstract] OR Propionic aciduria[Title/Abstract] OR Acidemias Propionic[Title/Abstract] OR Propionic acidemias[Title/Abstract] OR Acidurias Propionic[Title/Abstract] OR Propionic acidurias[Title/Abstract] OR Ketotic Glycinemia[Title/Abstract] OR Ketotic Glycinemias[Title/Abstract] OR Glycinemia Ketotic[Title/Abstract] OR Glycinemias Ketotic[Title/Abstract] OR Hyperglycinemia With Ketoacidosis[Title/Abstract] AND Leukopenia[Title/Abstract] OR PCC Deficiency[Title/Abstract] OR PCC Deficiencies[Title/Abstract] OR Deficiencies PCC[Title/Abstract] OR Deficiency PCC[Title/Abstract] OR Propionicacidemia[Title/Abstract] OR Propionicacidemias[Title/Abstract] OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiencies[Title/Abstract] OR Carboxylase Deficiencies Propionyl CoA[Title/Abstract] OR Carboxylase Deficiency Propionyl CoA[Title/Abstract] OR Deficiencies Propionyl CoA Carboxylase[Title/Abstract] OR Deficiency Propionyl CoA Carboxylase[Title/Abstract] OR Propionicaciduria[Title/Abstract] OR Propionicacidurias[Title/Abstract] OR Ketotic Hyperglycinemia[Title/Abstract] OR Ketotic Hyperglycinemias[Title/Abstract] OR Hyperglycinemia Ketotic[Title/Abstract] OR Hyperglycinemias Ketotic[Title/Abstract] OR Acidaemia Propionic[Title/Abstract] OR Propionic acidaemia[Title/Abstract] OR Acidaemias Propionic[Title/Abstract] OR Propionic acidaemias[Title/Abstract] OR Propionicacidaemia[Title/Abstract] OR Propionicacidaemias[Title/Abstract] OR mckusick 23205[Title/Abstract] OR mckusick 23200[Title/Abstract] OR propionyl coa carboxylase deficiency syndrome[Title/Abstract]) OR ("Propionic Acidemia"[Mesh])) AND (("Diet, Protein-Restricted"[Mesh]) OR (Low protein diet OR Low protein diets OR Protein free diet OR Protein free diets OR Protein restricted diet OR Protein restricted diets OR diet low protein OR diets low protein OR diet protein free OR diets protein free OR diet protein restricted OR diets protein restricted OR Basic-p OR Basic p OR Basecal OR Basecal 200)) Filters: English, Polish, Humans	**66**
#17	Search: ((Acidemia Propionic[Title/Abstract] OR Propionic acidemia[Title/Abstract] OR Aciduria Propionic[Title/Abstract] OR Propionic aciduria[Title/Abstract] OR Acidemias Propionic[Title/Abstract] OR Propionic acidemias[Title/Abstract] OR Acidurias Propionic[Title/Abstract] OR Propionic acidurias[Title/Abstract] OR Ketotic Glycinemia[Title/Abstract] OR Ketotic Glycinemias[Title/Abstract] OR Glycinemia Ketotic[Title/Abstract] OR Glycinemias Ketotic[Title/Abstract] OR Hyperglycinemia With Ketoacidosis[Title/Abstract] AND Leukopenia[Title/Abstract] OR PCC Deficiency[Title/Abstract] OR PCC Deficiencies[Title/Abstract] OR Deficiencies PCC[Title/Abstract] OR Deficiency PCC[Title/Abstract] OR Propionicacidemia[Title/Abstract] OR Propionicacidemias[Title/Abstract] OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiencies[Title/Abstract] OR Carboxylase Deficiencies Propionyl CoA[Title/Abstract] OR Carboxylase Deficiency Propionyl CoA[Title/Abstract] OR Deficiencies Propionyl CoA Carboxylase[Title/Abstract] OR Deficiency Propionyl CoA Carboxylase[Title/Abstract] OR Propionicaciduria[Title/Abstract] OR Propionicacidurias[Title/Abstract] OR Ketotic Hyperglycinemia[Title/Abstract] OR Ketotic Hyperglycinemias[Title/Abstract] OR Hyperglycinemia Ketotic[Title/Abstract] OR Hyperglycinemias	101

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	Ketotic[Title/Abstract] OR Acidaemia Propionic[Title/Abstract] OR Propionic acidaemia[Title/Abstract] OR Acidaemias Propionic[Title/Abstract] OR Propionic acidaemias[Title/Abstract] OR Propionicacidaemia[Title/Abstract] OR Propionicacidaemias[Title/Abstract] OR mckusick 23205[Title/Abstract] OR mckusick 23200[Title/Abstract] OR propionyl coa carboxylase deficiency syndrome[Title/Abstract]) OR ("Propionic Acidemia"[Mesh])) AND (("Diet, Protein-Restricted"[Mesh]) OR (Low protein diet OR Low protein diets OR Protein free diet OR Protein free diets OR Protein restricted diet OR Protein restricted diets OR diet low protein OR diets low protein OR diet protein free OR diets protein free OR diet protein restricted OR diets protein restricted OR Basic-p OR Basic p OR Basecal OR Basecal 200))	
#16	Search: (Acidemia Propionic[Title/Abstract] OR Propionic acidemia[Title/Abstract] OR Aciduria Propionic[Title/Abstract] OR Propionic aciduria[Title/Abstract] OR Acidemias Propionic[Title/Abstract] OR Propionic acidemias[Title/Abstract] OR Acidurias Propionic[Title/Abstract] OR Propionic acidurias[Title/Abstract] OR Ketotic Glycinemia[Title/Abstract] OR Ketotic Glycinemias[Title/Abstract] OR Glycinemia Ketotic[Title/Abstract] OR Glycinemias Ketotic[Title/Abstract] OR Hyperglycinemia With Ketoacidosis[Title/Abstract] AND Leukopenia[Title/Abstract] OR PCC Deficiency[Title/Abstract] OR PCC Deficiencies[Title/Abstract] OR Deficiencies PCC[Title/Abstract] OR Deficiency PCC[Title/Abstract] OR Propionicacidemia[Title/Abstract] OR Propionicacidemias[Title/Abstract] OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiencies[Title/Abstract] OR Carboxylase Deficiencies Propionyl CoA[Title/Abstract] OR Carboxylase Deficiency Propionyl CoA[Title/Abstract] OR Deficiencies Propionyl CoA Carboxylase[Title/Abstract] OR Deficiency Propionyl CoA Carboxylase[Title/Abstract] OR Propionicaciduria[Title/Abstract] OR Propionicacidurias[Title/Abstract] OR Ketotic Hyperglycinemia[Title/Abstract] OR Ketotic Hyperglycinemias[Title/Abstract] OR Hyperglycinemia Ketotic[Title/Abstract] OR Hyperglycinemias Ketotic[Title/Abstract] OR Acidaemia Propionic[Title/Abstract] OR Propionic acidaemia[Title/Abstract] OR Acidaemias Propionic[Title/Abstract] OR Propionic acidaemias[Title/Abstract] OR Propionicacidaemia[Title/Abstract] OR Propionicacidaemias[Title/Abstract] OR mckusick 23205[Title/Abstract] OR mckusick 23200[Title/Abstract] OR propionyl coa carboxylase deficiency syndrome[Title/Abstract]) OR ("Propionic Acidemia"[Mesh])	2 090
#15	Search: Acidemia Propionic[Title/Abstract] OR Propionic acidemia[Title/Abstract] OR Aciduria Propionic[Title/Abstract] OR Propionic aciduria[Title/Abstract] OR Acidemias Propionic[Title/Abstract] OR Propionic acidemias[Title/Abstract] OR Acidurias Propionic[Title/Abstract] OR Propionic acidurias[Title/Abstract] OR Ketotic Glycinemia[Title/Abstract] OR Ketotic Glycinemias[Title/Abstract] OR Glycinemia Ketotic[Title/Abstract] OR Glycinemias Ketotic[Title/Abstract] OR Hyperglycinemia With Ketoacidosis[Title/Abstract] AND Leukopenia[Title/Abstract] OR PCC Deficiency[Title/Abstract] OR PCC Deficiencies[Title/Abstract] OR Deficiencies PCC[Title/Abstract] OR Deficiency PCC[Title/Abstract] OR Propionicacidemia[Title/Abstract] OR Propionicacidemias[Title/Abstract] OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiencies[Title/Abstract] OR Carboxylase Deficiencies Propionyl CoA[Title/Abstract] OR Carboxylase Deficiency Propionyl CoA[Title/Abstract] OR Deficiencies Propionyl CoA Carboxylase[Title/Abstract] OR Deficiency Propionyl CoA Carboxylase[Title/Abstract] OR Propionicaciduria[Title/Abstract] OR Propionicacidurias[Title/Abstract] OR Ketotic Hyperglycinemia[Title/Abstract] OR Ketotic Hyperglycinemias[Title/Abstract] OR Hyperglycinemia Ketotic[Title/Abstract] OR Hyperglycinemias Ketotic[Title/Abstract] OR Acidaemia Propionic[Title/Abstract] OR Propionic acidaemia[Title/Abstract] OR Acidaemias Propionic[Title/Abstract] OR Propionic acidaemias[Title/Abstract] OR Propionicacidaemia[Title/Abstract] OR Propionicacidaemias[Title/Abstract] OR mckusick 23205[Title/Abstract] OR mckusick 23200[Title/Abstract] OR propionyl coa carboxylase deficiency syndrome[Title/Abstract]	2 067
#14	Search: "Propionic Acidemia"[Mesh]	370
#13	Search: (("Acidemia, isovaleric" [Supplementary Concept]) OR (Isovaleric acidemia[Title/Abstract] OR Acidemia isovaleric[Title/Abstract] OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiency[Title/Abstract] OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiency[Title/Abstract] OR Isovaleric acidemias[Title/Abstract] OR Acidemias isovaleric[Title/Abstract] OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiencies[Title/Abstract] OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiencies[Title/Abstract] OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiencies[Title/Abstract] OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiencies[Title/Abstract] OR Isovaleric acidaemia[Title/Abstract] OR Acidaemia isovaleric[Title/Abstract] OR Isovaleric acidaemias[Title/Abstract] OR Acidaemias isovaleric[Title/Abstract])) AND (("Diet, Protein-Restricted"[Mesh]) OR (Low protein diet OR Low protein diets OR Protein free diet OR Protein free diets OR Protein restricted diet OR Protein restricted diets OR diet low protein OR diets low protein OR diet protein free OR diets protein free OR diet protein restricted OR diets protein restricted OR Basic-p OR Basic p or Basecal or Basecal 200)) Filters: English, Polish, Humans	**20**
#12	Search: (("Acidemia, isovaleric" [Supplementary Concept]) OR (Isovaleric acidemia[Title/Abstract] OR Acidemia isovaleric[Title/Abstract] OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiency[Title/Abstract] OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiency[Title/Abstract] OR Isovaleric acidemias[Title/Abstract] OR Acidemias isovaleric[Title/Abstract] OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiencies[Title/Abstract] OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiencies[Title/Abstract] OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiencies[Title/Abstract] OR Isovaleric acid CoA carboxylase	32

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	deficiencies[Title/Abstract] OR Isovaleric acidaemia[Title/Abstract] OR Acidaemia isovaleric[Title/Abstract] OR Isovaleric acidaemias[Title/Abstract] OR Acidaemias isovaleric[Title/Abstract])) AND (("Diet, Protein-Restricted"[Mesh]) OR (Low protein diet OR Low protein diets OR Protein free diet OR Protein free diets OR Protein restricted diet OR Protein restricted diets OR diet low protein OR diets low protein OR diet protein free OR diets protein free OR diet protein restricted OR diets protein restricted OR Basic-p OR Basic p or Basecal or Basecal 200))	
#11	Search: ("Acidemia, isovaleric" [Supplementary Concept]) OR (Isovaleric acidemia[Title/Abstract] OR Acidemia isovaleric[Title/Abstract] OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiency[Title/Abstract] OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiency[Title/Abstract] OR Isovaleric acidemias[Title/Abstract] OR Acidemias isovaleric[Title/Abstract] OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiencies[Title/Abstract] OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiencies[Title/Abstract] OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiencies[Title/Abstract] OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiencies[Title/Abstract] OR Isovaleric acidaemia[Title/Abstract] OR Acidaemia isovaleric[Title/Abstract] OR Isovaleric acidaemias[Title/Abstract] OR Acidaemias isovaleric[Title/Abstract])	375
#10	Search: Isovaleric acidemia[Title/Abstract] OR Acidemia isovaleric[Title/Abstract] OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiency[Title/Abstract] OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiency[Title/Abstract] OR Isovaleric acidemias[Title/Abstract] OR Acidemias isovaleric[Title/Abstract] OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiencies[Title/Abstract] OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiencies[Title/Abstract] OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiencies[Title/Abstract] OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiencies[Title/Abstract] OR Isovaleric acidaemia[Title/Abstract] OR Acidaemia isovaleric[Title/Abstract] OR Isovaleric acidaemias[Title/Abstract] OR Acidaemias isovaleric[Title/Abstract]	363
#9	Search: "Acidemia, isovaleric" [Supplementary Concept]	62
#8	Search: (("Methylmalonic Aciduria due to Methylmalonyl-CoA Mutase Deficiency" [Supplementary Concept] OR "Methylmalonic acidemia" [Supplementary Concept]) OR (methylmalonic acidemia[Title/Abstract] OR methylmalonic aciduria[Title/Abstract] OR acidemia methylmalonic[Title/Abstract] OR aciduria methylmalonic[Title/Abstract] OR methylmalonic acidemias[Title/Abstract] OR methylmalonic acidurias[Title/Abstract] OR acidemias methylmalonic[Title/Abstract] OR acidurias methylmalonic[Title/Abstract] OR MMA due to MCM Deficiency[Title/Abstract] OR MMA due to MCM Deficiencies[Title/Abstract] OR methylmalonic acidaemia[Title/Abstract] OR acidaemia methylmalonic[Title/Abstract] OR methylmalonic acidaemias[Title/Abstract] OR acidaemias methylmalonic[Title/Abstract])) AND (("Diet, Protein-Restricted"[Mesh]) OR (Low protein diet OR Low protein diets OR Protein free diet OR Protein free diets OR Protein restricted diet OR Protein restricted diets OR diet low protein OR diets low protein OR diet protein free OR diets protein free OR diet protein restricted OR diets protein restricted OR Basic-p OR Basic p or Basecal or Basecal 200)) Filters: English, Polish, Humans	**85**
#7	Search: (("Methylmalonic Aciduria due to Methylmalonyl-CoA Mutase Deficiency" [Supplementary Concept] OR "Methylmalonic acidemia" [Supplementary Concept]) OR (methylmalonic acidemia[Title/Abstract] OR methylmalonic aciduria[Title/Abstract] OR acidemia methylmalonic[Title/Abstract] OR aciduria methylmalonic[Title/Abstract] OR methylmalonic acidemias[Title/Abstract] OR methylmalonic acidurias[Title/Abstract] OR acidemias methylmalonic[Title/Abstract] OR acidurias methylmalonic[Title/Abstract] OR MMA due to MCM Deficiency[Title/Abstract] OR MMA due to MCM Deficiencies[Title/Abstract] OR methylmalonic acidaemia[Title/Abstract] OR acidaemia methylmalonic[Title/Abstract] OR methylmalonic acidaemias[Title/Abstract] OR acidaemias methylmalonic[Title/Abstract])) AND (("Diet, Protein-Restricted"[Mesh]) OR (Low protein diet OR Low protein diets OR Protein free diet OR Protein free diets OR Protein restricted diet OR Protein restricted diets OR diet low protein OR diets low protein OR diet protein free OR diets protein free OR diet protein restricted OR diets protein restricted OR Basic-p OR Basic p or Basecal or Basecal 200))	117
#6	Search: ("Methylmalonic Aciduria due to Methylmalonyl-CoA Mutase Deficiency" [Supplementary Concept] OR "Methylmalonic acidemia" [Supplementary Concept]) OR (methylmalonic acidemia[Title/Abstract] OR methylmalonic aciduria[Title/Abstract] OR acidemia methylmalonic[Title/Abstract] OR aciduria methylmalonic[Title/Abstract] OR methylmalonic acidemias[Title/Abstract] OR methylmalonic acidurias[Title/Abstract] OR acidemias methylmalonic[Title/Abstract] OR acidurias methylmalonic[Title/Abstract] OR MMA due to MCM Deficiency[Title/Abstract] OR MMA due to MCM Deficiencies[Title/Abstract] OR methylmalonic acidaemia[Title/Abstract] OR acidaemia methylmalonic[Title/Abstract] OR methylmalonic acidaemias[Title/Abstract] OR acidaemias methylmalonic[Title/Abstract])	1 891
#5	Search: methylmalonic acidemia[Title/Abstract] OR methylmalonic aciduria[Title/Abstract] OR acidemia methylmalonic[Title/Abstract] OR aciduria methylmalonic[Title/Abstract] OR methylmalonic acidemias[Title/Abstract] OR methylmalonic acidurias[Title/Abstract] OR acidemias methylmalonic[Title/Abstract] OR acidurias methylmalonic[Title/Abstract] OR MMA due to MCM Deficiency[Title/Abstract] OR MMA due to MCM Deficiencies[Title/Abstract] OR methylmalonic acidaemia[Title/Abstract] OR acidaemia methylmalonic[Title/Abstract] OR methylmalonic acidaemias[Title/Abstract] OR acidaemias methylmalonic[Title/Abstract]	1 882

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	Search: "Methylmalonic Aciduria due to Methylmalonyl-CoA Mutase Deficiency" [Supplementary Concept] OR "Methylmalonic acidemia" [Supplementary Concept]	7
#3	Search: ("Diet, Protein-Restricted"[Mesh]) OR (Low protein diet OR Low protein diets OR Protein free diet OR Protein free diets OR Protein restricted diet OR Protein restricted diets OR diet low protein OR diets low protein OR diet protein free OR diets protein free OR diet protein restricted OR diets protein restricted OR Basic-p OR Basic p)	801 553
#2	Search: Low protein diet OR Low protein diets OR Protein free diet OR Protein free diets OR Protein restricted diet OR Protein restricted diets OR diet low protein OR diets low protein OR diet protein free OR diets protein free OR diet protein restricted OR diets protein restricted OR Basic-p OR Basic p or Basecal or Basecal 200	801 553
#1	Search: "Diet, Protein-Restricted"[Mesh]	3 648

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 19.08.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Diet, Protein-Restricted] explode all trees	285
#2	(diet):ti,ab,kw OR (dietary):ti,ab,kw	126 886
#3	(restric*):ti,ab,kw OR (low):ti,ab,kw	324 003
#4	(protein):ti,ab,kw	110 423
#5	#2 and #3 and #4	9 559
#6	(methylmalonic acidemia):ti,ab,kw OR (methylmalonic):ti,ab,kw AND (acid*):ti,ab,kw OR (MMA):ti,ab,kw	9 559
#7	(isovaleric aciduria):ti,ab,kw OR (isovaleric):ti,ab,kw AND (acid*):ti,ab,kw	598
#8	(isovaleric aciduria):ti,ab,kw OR (isovaleric):ti,ab,kw AND (acid*):ti,ab,kw	598
#9	MeSH descriptor: [Propionic Acidemia] explode all trees	8
#10	(propionic):ti,ab,kw AND (acid*):ti,ab,kw	372
#11	#9 or #10	372
#12	(beta-ketothiolase):ti,ab,kw AND (deficien*):ti,ab,kw	0
#13	(beta-ketothiolase deficiency):ti,ab,kw	0
#14	(BKTD):ti,ab,kw	0
#15	#12 or #13 or #14	0
#16	MeSH descriptor: [Maple Syrup Urine Disease] explode all trees	5
#17	(maple syrup urine disease):ti,ab,kw OR (MSUD):ti,ab,kw OR (branched-chain ketoacid dehydrogenase deficiency):ti,ab,kw	13
#18	#16 or #17	13
#19	(Glutaric):ti,ab,kw AND (acid*):ti,ab,kw	15
#20	#7 or #8 or #11 or #15 or #18 or #19	1 025
#21	#6 and #20	26
#22	basecal or basecal 200 or #21	26
#23	basecal or basecal 200 or #21 in Trials	26

Tabela 12 Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 22.09.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(((methylmalonic acidemia or methylmalonic) and acid) or MMA).ab,kw,ti.	11409
2	exp methylmalonic acidemia/	6144

3	1 or 2	16069
4	((isovaleric aciduria or isovaleric) and acid*).ab,kw,ti.	1485
5	exp isovaleric aciduria/	247
6	4 or 5	1583
7	(propionic and acid*).ab,kw,ti.	12341
8	exp Propionic Acidemia/	1556
9	7 or 8	12760
10	(beta-ketothiolase and deficien*).ab,kw,ti.	138
11	(beta-ketothiolase deficiency or BKTD).ab,kw,ti.	119
12	exp beta-ketothiolase deficiency/	90
13	10 or 11 or 12	190
14	exp Maple Syrup Urine Disease/	2009
15	(maple syrup urine disease or MSUD or branched-chain ketoacid dehydrogenase deficiency).ab,kw,ti.	1721
16	14 or 15	2292
17	(Glutaric and acid*).ab,kw,ti.	2366
18	exp Glutaric Aciduria/	127
19	17 or 18	2400
20	3 or 6 or 9 or 13 or 16 or 19	32888
21	(Low protein diet or Low protein diets or Protein free diet or Protein free diets or Protein restricted diet or Protein restricted diets or diet low protein or diets low protein or diet protein free or diets protein free or diet protein restricted or diets protein restricted or Basic-p or Basic p or Basecal or Basecal 200).ab,kw,ti.	5531
22	exp Diet, Protein-Restricted/	9266
23	(diet or dietary).ab,kw,ti.	793329
24	(restric* or low).ab,kw,ti.	4677007
25	protein.ab,kw,ti.	3483692
26	23 and 24 and 25	46959
27	21 or 22 or 26	50998
28	20 and 27	1031
29	limit 28 to (human and (english or polish))	822
30	limit 29 to (article or article in press)	438