



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Produkt leczniczy Arginine Veyron
we wskazaniach:

zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt transkarbamoilazy ornityny (OTC), cytrulinemia typu I, padaczka (drgawki pirydoksynozależne), lizynuryczna nietolerancja białka

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.41.2021

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.20.2018)

Data ukończenia: 02.03.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Pierre Fabre Medicament.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pierre Fabre Medicament 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pierre Fabre Medicament.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1	Przedmiot i historia zlecenia	4
1.1	Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	4
2	Rekomendacje kliniczne	6
3	Wskazanie dowodów naukowych	12
3.1	Wyszukiwanie dowodów naukowych	12
3.2	Opis badań włączonych do analizy	12
3.3	Wyniki badań włączonych do przeglądu	12
3.4	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	13
3.5	Podsumowanie	14
4	Opinie ekspertów klinicznych	16
5	Podsumowanie	17
6	Źródła	19
7	Załączniki	20
7.1	Strategia wyszukiwania publikacji	20

1 Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.20.2018 (nr zlecenia w BIP 64/2018).

Na podstawie ww. opracowania Rada Przejrzystości wydała pozytywne Stanowisko nr 63/2018 z dnia 18 czerwca 2018 r., a Prezes Agencji Rekomendację nr 62/2018 z dnia 22 czerwca 2018 r. dla produktu: Arginine Veyron (arginine hydrochloride), syrop á 3 g/15 ml we wskazaniach:

- drgawki pirydoksynozależne,
- heteroplazmia – objawy zespołu MELAS,
- zespół MELAS,
- zaburzenia cyklu moczniowego – deficyt OTC,
- zaburzenia cyklu moczniowego – cytrulinemia typu I.

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

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

W ramach obecnie rozpatrywanych wskazań Ministerstwo Zdrowia nie uwzględniło wskazania heteroplazmia – objawy zespołu MELAS i zespół MELAS, natomiast uwzględniło dodatkowo lizynuryczną nietolerancję białka. Jest to rzadka choroba metaboliczna, dziedziczona autosomalnie recesywnie, spowodowana dysfunkcją transportera aminokwasów y-LAT-1, białka transportowego aminokwasów dwuzasadowych (lizyny, argininy i ornityny). Charakteryzuje się ona nietolerancją pokarmu bogatego w białko z wtórnym zaburzeniem cyklu moczniowego.

Biorąc pod uwagę, iż zaburzenia cyklu moczniowego były przedmiotem wcześniejszego opracowania, przyjęto, iż dla wskazania lizynuryczna nietolerancja białka obecna analiza również przeprowadzana jest w sposób cykliczny. Wszystkie analizowane wskazania prowadzą bowiem do hiperamonemii spowodowanej zmniejszeniem aktywności enzymów działających w cyklu moczniowym.

Niniejszy raport stanowi aktualizację wytycznych klinicznych i dowodów naukowych w zakresie wskazań deficyt OTC, cytrulinemia typu I oraz drgawki pirydoksynozależne. W przypadku wskazania lizynuryczna nietolerancja białka nie ograniczono czasowo wyszukiwania dowodów naukowych, jak i wytycznych klinicznych, aby mieć pewność, że żadne dowody dotyczące tego wskazania nie zostaną pominięte.

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ nr PLD.45340.2403.2021.1.AK dołączono zestawienie dotyczące refundacji w imporcie docelowym produktu leczniczego Arginine Veyron w latach 2020-2021.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu cena 1 opakowania produktu leczniczego Arginine Veyron wynosi 60,00 PLN netto.

Łączna kwota zgód na refundację analizowanego produktu w latach 2020 – 2021 r. wyniosła ok. 44,82 tys. PLN netto (bez uwzględnienia marży hurtowej). Liczba osób ubiegających się o refundację wynosiła 9, sprowadzono łącznie 747 opakowań produktu.

Należy jednocześnie zauważyć, iż w ramach wskazania: deficyt transkarbamoilazy ornityny (OTC) w latach 2020 – 2021 sprowadzono z zagranicy 210 opakowań (+ postępowanie o refundację 24 opakowań w toku) produktu Arginine 2000 na łączną sumę 155 232,00 PLN (cena opakowania jednostkowego 739,20 PLN).

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Liczba wydanych zgód na refundację produktu Arginine Veyron w ramach importu docelowego w podziale na wskazania w latach 2020 – 2021 r.

Wskazanie	Liczebność populacji (unikalne numery PESEL)	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [PLN]	Inne produkty lecznicze lub środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzane z zagranicy w analizowanym wskazaniu
Deficyt OTC	3	456	27 360,00	Arginine 2000 – 210* opakowań
Cytrulinemia typu I	1	72	4320,00	n/d
Padaczka (drgawki pirydoksynozależne)	4	112 (postępowanie o zgodę na refundację 4 opakowań w toku)	6720,00	n/d
Lizynuryczna nietolerancja białka	1	107	6420,00	n/d

Skróty: OTC – deficyt transkarbamoilazy ornityny (ang. ornithine transcarbamylase)

*produkt sprowadzany również dla części pacjentów, dla których sprowadzany jest produkt Arginine Veyron

2 Rekomendacje kliniczne

W dniach 10-11.01.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku. Do analizy włączano publikacje opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie OT.4311.20.2018. Jednocześnie przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych odnoszących się do leczenia lizynurycznej nietolerancji białka bez ograniczeń czasowych.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance/>);
- Strony internetowe stowarzyszeń naukowych i pacjenckich:
 - Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu,
 - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism,
 - European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Disease.

Do wyszukiwania wykorzystano również wyszukiwarkę google.com.

W ramach wyszukiwania poszukiwano słów kluczowych: *type I citrullinemia, ornithine transcarbamylase deficiency, pyridoxine-dependent epilepsy, lysinuric protein intolerance, urea cycle disorders*.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2018 r. autorzy raportu uwzględnili 12 wytycznych klinicznych: 3 rekomendacje dotyczące drgawek pirydoksynozależnych (PDEC 2014, Stockler 2011, Karnebeek 2015), 2 dotyczące zespołu MELAS (MMS 2015, MMS 2017 – wskazanie nie jest rozpatrywane w niniejszym raporcie), 2 dotyczące cytrulinemii typu I (BIMDG 2017A, NEC1), 2 dotyczące deficytu OTC (BIMDG 2017B, NEC2), 3 dotyczące ogólnie zaburzeń cyklu mocznikowego (BIMDG 2012 i Haberle 2012).

W wyniku obecnego wyszukiwania, odnaleziono 6 dokumentów wytycznych klinicznych, w tym 4 dotyczące zaburzeń cyklu mocznikowego: Raina 2020, aktualizację wytycznych Haberle 2012 z 2019 r., BIMDG 2018, AWMF 2018, 1 dokument odnoszący się odrębnie do lizynurycznej nietolerancji białka – BIMDG 2017B i 1 dotyczący drgawek pirydoksynozależnych – Coughlin 2020. 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
<p>Raina 2020 (międzynarodowe) Źródło finansowania: brak informacji <i>Konflikt interesów:</i> brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczą postępowania w przypadku hiperamonemii u dzieci i młodzieży z zaburzeniami cyklu mocznikowego: otrzymujących terapię nerkozastępczą (KRT) i nienerkozastępczą (NKRT).</p> <p>Terapia nienerkozastępcza (NKRT) jest ogólnie wskazana gdy poziom amoniaku w surowicy wynosi > 150 µmol/l. Celem NKRT jest zapewnienie alternatywnego sposobu do oczyszczenia organizmu z amoniaku (czyli dzięki wymiataczom amoniaku np.: benzoesanowi sodu, fenylomaślanowi sodu). Dodatkowo półprodukty cyklu mocznikowego (L-arginina lub L-cytrulina) mogą być suplementowane, aby wspomóc metabolizm amoniaku. Wybór substancji zależy od występującego zaburzenia cyklu mocznikowego.</p> <p>Leczenie hiperamonemii w przypadku terapii nienerkozastępczej (NKRT):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaprzestanie przyjmowania doustnych posiłków i zapewnienie odpowiedniej dawki kalorii (≥ 100 kcal/kg dziennie) za pomocą dożylnego podania glukozy i lipidów (poziom dowodów 4B); • stopniowe ponowne wprowadzanie białka (o 0,25 g/kg dziennie, do 1,5 g/kg dziennie) w ciągu 48 godzin (poziom dowodów 4C); • stosowanie wymiataczy azotu (takich jak: benzoesan sodu i fenyllooctan sodu) i półproduktów cyklu mocznikowego (L-argininy i L-cytruliny) w zalecanych dawkach (poziom dowodów 4C) <ul style="list-style-type: none"> ○ podawanie dożylnie L-argininy (hydrochloride) w przypadku deficytu transkarbamylazy (OTC) i syntazy karbamylfosforanu (CPS) w dawce 200 mg/kg (u pacjentów < 20 kg mc.) i 4 g/m² (u pacjentów >20 kg mc.). <p><i>Jakość dowodów: wykorzystano system GRADE</i></p>
<p>Haberle 2012/2019 (europejskie) Źródło finansowania: m.in. German Metabolic Society, Nutricia Italia, Orphan Europe,</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego.</p> <p>Wytyczne zalecają taki sam schemat leczenia zarówno w cytrulinemii typu I (ASSD), deficycie OTC, jak i deficycie CPS1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedobory energii i / lub niezbędnych aminokwasów i innych składników odżywczych mogą powodować niestabilność metaboliczną i być przyczyną zaburzeń. Zalecane jest zaangażowanie specjalisty dietetyka metabolicznego w celu zrównoważenia wymagań żywieniowych zgodnie

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych														
Swedish Orphan International, CIBERER. <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów	<p>z wytycznymi FAO / WHO / UNU z 2007 r. dotyczącymi zapotrzebowania na białko i energię. (Jakość dowodów umiarkowana [7 z 12 ekspertów uznało za umiarkowaną, 4 z 12 za wysoką, a jeden za niską]).</p> <ul style="list-style-type: none"> Zalecane jest rozważenie suplementacji aminokwasami egzogennymi, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi, jeśli tolerancja na naturalne białka jest bardzo niska i/lub pacjent otrzymuje fenylomaślan sodu. (Jakość dowodów umiarkowana [7 z 12 ekspertów uznało za umiarkowaną, 4 z 12 za niską, a jeden za wysoką]). W przypadku cytrulinemii typu I (ASSD) rekomendowana jest identyfikacja mutacji, która może pomóc w podjęciu decyzji o konieczności leczenia dietetycznego. Niektórzy pacjenci, pomimo iż nie potrzebują diety niskobiałkowej ani terapii lekowej, powinni być obserwowani w ośrodkach szpitalnych, ze względu na możliwe śmiertelne powikłania hiperamonemii. (Jakość dowodów wysoka [10 z 12 ekspertów uznało za wysoką, 2 z 12 umiarkowaną]). <p>W wytycznych wskazano, że suplementacja egzogennych aminokwasów jest kluczowa gdy tolerancja białka jest zbyt niska, aby zapewnić adekwatne spożycie egzogennych aminokwasów z naturalnej żywności i suplementów. Jeśli egzogenne aminokwasy są konieczne, rozsądnym podejściem jest przyjęcie, iż powinny one zapewniać od 20% do 30% całkowitego zapotrzebowania na białko. Suplementy egzogennych aminokwasów powinny być bogate w aminokwasy rozgałęzione, ale nie w tryptofan, fenyloalaninę i tyrozinę, które są prekursorami neuroprzekazników serotoniny i dopaminy, których poziom może być wysoki w hiperamonemii. Egzogenne aminokwasy podaje się z posiłkami, w celu maksymalnego wykorzystania. Suplementy rozgałęzionych aminokwasów mogą być podawane jako pojedyncze aminokwasy lub jako kompletna mieszanka.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wymiatacze azotu są podstawą terapii pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD). Zalecane jest indywidualne dawkowanie leków. Należy wziąć pod uwagę potencjalną cytotoksyczność powtarzanych, wysokich dawek benzoesu sodu i fenylomaślanu sodu. (Jakość dowodów umiarkowana [6 z 11 ekspertów uznało za umiarkowaną, 4 z 11 za wysoką, a jeden za niską]). Suplementacja L-argininą i/lub L-cytruliną jest silnie zalecana u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (może nie być wymagana w łagodnych fenotypach). Wszyscy pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego powinni być monitorowani pod kątem poziomu argininy w osoczu. (Jakość dowodów umiarkowana [6 z 12 ekspertów uznało za umiarkowaną, 5 z 12 za wysoką, a jeden za niską]). Zalecane jest rozważenie transplantacji wątroby u pacjentów z ciężkim przebiegiem zaburzeń cyklu mocznikowego bez wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie i ze złą jakością życia, bez poważnych uszkodzeń neurologicznych i najlepiej w stabilnym stanie metabolicznym. (Jakość dowodów umiarkowana [8 z 12 ekspertów uznało za umiarkowaną, 4 z 12 za wysoką]). <p>W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie poszczególnych substancji w ramach leczenia ostrych hiperamonemii oraz ostrych dekomensacji w przebiegu deficytu transkarbamyazy ornitynowej, cytrulinemii typu I oraz deficytu syntazy karbamylofosforanu 1. Podawanie argininy i/lub cytruliny ma na celu maksymalizację wydalania amoniaku w cyklu mocznikowym.</p> <table border="1" data-bbox="411 1279 1445 1503"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 1279 730 1352">Benzoestan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)</th> <th data-bbox="730 1279 1066 1352">Fenylomaślan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)</th> <th data-bbox="1066 1279 1445 1352">L-arginina (do podania dożylnego w glukozie 10%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 1352 730 1503">250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień; powyżej 20 kg masy ciała: 5,5 g/m²/dzień</td> <td data-bbox="730 1352 1066 1503">250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień;</td> <td data-bbox="1066 1352 1445 1503">250 mg/kg (1,2 mmol/kg) jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 mg/kg/dzień (1,2 mmol/kg/dzień)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Poniżej przedstawiono dawkowanie poszczególnych substancji w ramach długoterminowego leczenia deficytu OTC oraz deficytu CPS 1. Wszystkie leki należy podzielić na trzy do czterech dawek dziennie, przyjmowanych podczas posiłków, a przyjmowanie leków należy rozciągnąć najszerzej jak to możliwe w ciągu dnia.</p> <table border="1" data-bbox="411 1615 1445 1816"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 1615 655 1666">Benzoestan sodu*</th> <th data-bbox="655 1615 911 1666">Fenylomaślan sodu*</th> <th data-bbox="911 1615 1206 1666">L-arginina*</th> <th data-bbox="1206 1615 1445 1666">L-cytrulina*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 1666 655 1816">do 250 mg/kg/dzień max.: 12 g/dzień</td> <td data-bbox="655 1666 911 1816"><20 kg: do 250 mg /kg/dzień >20 kg: 5 g/m²/dzień max.: 12 g/dzień</td> <td data-bbox="911 1666 1206 1816"><20 kg: 100-200 mg/kg/dzień (0.5-1 mmol/kg/d) >20 kg: 2.5-6 g/m²/d max.: 6 g/d</td> <td data-bbox="1206 1666 1445 1816">100-200 mg/kg/dzień max.: 6 g/dzień**</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 100 mg jest równe, odpowiednio, 0,694 mmol benzoesu sodu, 0,537 mmol sodu PBA, 0,566 mmol zestyfikowanego fenylomaślanu w GPB, 0,475 mmol chlorowodoru argininy, 0,574 mmol zasady argininy, 0,571 mmol cytruliny, 0,532 mmol karbamyloglutamianu</p> <p>** Jeśli podaje się cytrulinę, zwykle nie ma potrzeby jednoczesnego stosowania L-argininy</p>	Benzoestan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	Fenylomaślan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	L-arginina (do podania dożylnego w glukozie 10%)	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień; powyżej 20 kg masy ciała: 5,5 g/m ² /dzień	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień;	250 mg/kg (1,2 mmol/kg) jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 mg/kg/dzień (1,2 mmol/kg/dzień)	Benzoestan sodu*	Fenylomaślan sodu*	L-arginina*	L-cytrulina*	do 250 mg/kg/dzień max.: 12 g/dzień	<20 kg: do 250 mg /kg/dzień >20 kg: 5 g/m ² /dzień max.: 12 g/dzień	<20 kg: 100-200 mg/kg/dzień (0.5-1 mmol/kg/d) >20 kg: 2.5-6 g/m ² /d max.: 6 g/d	100-200 mg/kg/dzień max.: 6 g/dzień**
Benzoestan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	Fenylomaślan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	L-arginina (do podania dożylnego w glukozie 10%)													
250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień; powyżej 20 kg masy ciała: 5,5 g/m ² /dzień	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień;	250 mg/kg (1,2 mmol/kg) jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 mg/kg/dzień (1,2 mmol/kg/dzień)													
Benzoestan sodu*	Fenylomaślan sodu*	L-arginina*	L-cytrulina*												
do 250 mg/kg/dzień max.: 12 g/dzień	<20 kg: do 250 mg /kg/dzień >20 kg: 5 g/m ² /dzień max.: 12 g/dzień	<20 kg: 100-200 mg/kg/dzień (0.5-1 mmol/kg/d) >20 kg: 2.5-6 g/m ² /d max.: 6 g/d	100-200 mg/kg/dzień max.: 6 g/dzień**												

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>BIMDG 2017B (brytyjskie)</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczą postępowania w przypadku hiperamonemii z powodu wad transportu: lizynurycznej nietolerancji białka lub zespołu HHH (hiperornitynemii-hiperamonemia-homocytrullinuria)</p> <p>Leczenie doustne:</p> <p>Jeśli dziecko jest we względnie dobrej kondycji i nie wymiotuje, leczenie obejmuje podawanie glukozy doustnie i elektrolitów, jeśli istnieje taka potrzeba (potas, sód) oraz leków: benzoesan sodu (250 mg/kg/dzień) i cytrulina.</p> <p>Należy leczyć wszelkie infekcje i zaparcia (które zwiększają wchłanianie amoniaku z jelit). Zalecana jest również laktuloza, aczkolwiek jak dotąd w badaniach nie została udowodniona jej kliniczna skuteczność.</p> <p>Leczenie dożylnie:</p> <p>Jeśli dziecko jest w złym stanie (lub są jakiegokolwiek wątpliwości co do jego stanu) należy rozpocząć leczenie dożylnie. Obejmuje ono podawanie roztworów soli fizjologicznej i glukozy dożylnie (200 mg/kg), przy czym należy kontrolować poziom glukozy we krwi i w razie hiperglikemii podać insulinę.</p> <p>Benzoesan sodu i fenylomaślan sodu należy podawać w ciągłych wlewach dożylnych. Dożylny preparat cytruliny na ogół nie jest dostępny.</p> <p>W razie potrzeby można podać potas, gdy wydalanie moczu jest prawidłowe i znane jest stężenie potasu w osoczu. Zalecana jest również laktuloza, aczkolwiek jak dotąd w badaniach nie została udowodniona jej kliniczna skuteczność.</p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i></p>
<p>BIMDG 2018 (brytyjskie)</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczą postępowania w nagłych przypadkach u dorosłych z zaburzeniami cyklu mocznikowego.</p> <p>Leczenie szpitalne: poprawa nawodnienia początkowo z użyciem 0,9% NaCl, zaprzestanie podaży naturalnego białka, dożylnie podanie dekstrozy, leczenie infekcji i zaparć, jeśli występują. W przypadku wystąpienia encefalopatii, należy pilnie zastosować hemodializę (lub hemofiltrację).</p> <p>Gdy stan pacjenta się poprawia, należy rozpocząć żywienie doustne lub dojelitowe. Spożycie naturalnego białka powinno być stopniowo przywracane przez okres kilku dni, zanim wróci do pokrycia pełnego zapotrzebowania. Przydatne może być stosowanie środków przeciwwymiotnych.</p> <p><u>Leki stosowane w leczeniu hiperamonemii u dorosłych:</u> benzoesan, fenylomaślan, arginina, cytrulina, kwas kargluminowy. Stosowane leki mają na celu stworzenie alternatywnej drogi do wydalania azotu.</p> <p><u>Zalecenia dla pacjentów z deficytem OTC i deficytem CPS1:</u> benzoesan sodu (250 mg/kg/dzień), fenylomaślan sodu (250 mg/kg/dzień), L-arginina (do 100 mg/kg/dzień).</p> <p><u>Zalecenia dla pacjentów z cytrulinemią:</u> benzoesan sodu (250 mg/kg/dzień), fenylomaślan sodu (250 mg/kg/dzień), L-arginina (do 500 mg/kg/dzień).</p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i></p>
<p>AWMF 2018</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnostyki i leczenia pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia cyklu mocznikowego (UCD) <p>Niedobory kalorii i/lub niezbędnych aminokwasów i innych składników odżywczych mogą powodować niestabilność metaboliczną i zwiększać zachorowalność. Zaleca się konsultację dietetyka w celu sprostania wymaganiom żywieniowym zgodnie z wytycznymi FAO/WHO/UNU w zakresie zapotrzebowania na białko i energię. (Jakość dowodów: umiarkowana)</p> <p>Zaleca się suplementację aminokwasów egzogennych, zwłaszcza rozgałęzionych aminokwasów, jeśli naturalna tolerancja na białko jest bardzo niska lub jeśli pacjent otrzymuje fenylomaślan. (Jakość dowodów: umiarkowana)</p> <p>Zaleca się zindywidualizowane postępowanie dietetyczne oraz edukację rodziców i pacjentów w celu podniesienia kompetencji na temat leczenia dietetycznego. (Jakość dowodów: umiarkowana)</p> <p>Zaleca się rozważenie wczesnego karmienia przez sondę, w celu zapewnienia pokrycia zapotrzebowania na składniki odżywcze, leki, suplementy oraz zapobiegania katabolizmowi i/lub utrzymania stabilności metabolicznej. (Jakość dowodów: niska)</p> <p>Wymiatacze azotu są podstawą terapii u pacjentów z UCD. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki. (Jakość dowodów: umiarkowana)</p> <p>Kontynuacja leczenia wymiataczami azotu u ciężarnych pacjentek jest na ogół konieczna. W oparciu o mechanizmy biochemiczne proponuje się zastosowanie benzoesanu sodu. Nie ma wystarczających dowodów na potwierdzenie wpływu leczenia ciężarnych kobiet wymiataczami azotu na płód. (Jakość dowodów: niska)</p> <p>Silnie zaleca się suplementację L-argininy i/lub L-cytruliny u pacjentów z UCD (suplementacja może nie być konieczna w łagodnych przypadkach, L-arginina jest przeciwwskazana w deficycie arginazy 1 (ARG1D)). Zaleca się monitorowanie poziomu argininy w osoczu u wszystkich pacjentów z UCD. (Jakość dowodów: umiarkowana)</p> <p>W zaburzeniach: niedoborze alfa-N-acetyloglukozaminidazy (NAGS), CPS1 i OTC, teoretycznie w pierwszej kolejności stosowana powinna być L-cytrulina, ponieważ jest metabolizowana razem z asparaginianem i tym samym umożliwia wydalanie dodatkowej cząsteczki azotu. Nie ma jednak badań porównujących skuteczność L-argininy i L-cytruliny, w związku z czym wybór aminokwasu będzie zależał od lokalnej dostępności i kosztów. L-argininę można podawać jako chlorowodorek lub jako mieszaninę 1:1 chlorowodoru i zasady. (...) W rzadkich przypadkach L-arginina może powodować kwasicę metaboliczną.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • Deficyt OTC <p>L-cytrulinę można zastosować zamiast L-argininy w leczeniu deficytu OTC. Pozwala to na dodatkowe wprowadzenie cząsteczek azotu wykorzystywanych do tworzenia argininobursztynianu. Jednakże L-cytrulina nie jest dostępna w postaci doustnej.</p> <p>W przypadku łagodnej formy choroby, pacjenci mogą wymagać środków zapobiegawczych, jednak nie ma konieczności ograniczania białka w diecie (lub bardzo umiarkowane ograniczenia). Inni pacjenci mogą mieć ostrą dekomensację ze śpiączką w każdym wieku i wymagają długotrwałego leczenia i diety.</p> <p><u>Pacjenci z nawracającą niewydolnością wątroby:</u></p> <p>Niektórzy pacjenci z deficytem OTC mogą doświadczać dekomensacji metabolicznych objawiających się dysfunkcją wątroby w tym koagulopatią lub piorunującym zapaleniem wątroby (ang. <i>fulminant hepatitis</i>).</p> <p>W ostrej niewydolności wątroby, zaburzenia cyklu mocznikowego (UCD) ogólnie, a deficyt OTC w szczególności, powinny być poddane diagnostyce różnicowej. Pacjenci powinni być leczeni w ośrodku, w którym jest możliwość pilnego przeszczepienia wątroby pomimo iż u większości pacjentów następuje poprawa po leczeniu metabolicznym.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cytrulinemia typu I <p>Istnieją pacjenci z łagodną cytrulinemią, u których dzięki badaniom przesiewowym noworodków wcześniej ją wykryto i nigdy nie rozwinęły się objawy kliniczne. Jednakże u pojedynczych pacjentów nawet w warunkach katabolicznych wystąpiła hiperamonemia. Z tego względu pacjenci z łagodną postacią mogą nie potrzebować leków ani diety, jednak mimo to powinni być obserwowani w ośrodkach metabolicznych i być świadomymi zasad postępowania w stanach nagłych.</p> <p>W wytycznych wskazano, iż nie odniesiono się w nich do lizynurycznej nietolerancji białka, gdyż schorzenie to jest niezwykle rzadkie na terenie Europy.</p> <p><u>Jakość dowodów:</u> brak informacji.</p>
<p>Coughlin 2020 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów</u> brak informacji</p>	<p>Rekomendacja dotyczy diagnozowania i postępowania w przypadku padaczki pirydoksynozależnej.</p> <p><u>Ogólne zasady leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zaleca się suplementację pirydoksyny (poziom dowodów B, siła rekomendacji 1, opinie ekspertów: całkowicie zgodna (93.1%), w większości zgodna (6.9%), częściowo zgodna (0%), w większości niezgodna (0%), całkowicie niezgodna (0%)) • terapię ograniczającą spożycie lizyny wiąże się z długoterminową poprawą wyników neurologicznych. Terapia obejmuje suplementację pirydoksyny w połączeniu z dietą ograniczającą podaż lizyny lub suplementacją argininy oraz połączenie wszystkich trzech form w ramach terapii potrójnej (poziom dowodów C, siła rekomendacji 2, opinie ekspertów: całkowicie zgodna (65.5%), w większości zgodna (20.7%), częściowo zgodna (10.3%), w większości niezgodna (3.4%), całkowicie niezgodna (0%)) <p><u>Leczenie noworodków i niemowląt.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • noworodki – suplementacja 100 mg pirydoksyny na dobę; niemowlęta – pirydoksyna w dawce 30 mg/kg/dobę (maksymalna dawka dobowo 300 mg) (siła rekomendacji 2, poziom dowodów D, opinie ekspertów: całkowicie zgodna (50%), w większości zgodna (38.5%), częściowo zgodna (11.5%), w większości niezgodna (0%), całkowicie niezgodna (0%)) • u wszystkich noworodków i niemowląt powinna być stosowana terapia ograniczająca spożycie lizyny (siła rekomendacji 1, poziom dowodów D, opinie ekspertów: całkowicie zgodna (65.5%), w większości zgodna (27.6%), częściowo zgodna (6.9%), w większości niezgodna (0%), całkowicie niezgodna (0%)) • u noworodków i niemowląt dieta eliminująca spożycie lizyny powinna zawierać mieszanki aminokwasów niezawierające lizyny w celu utrzymania odpowiedniej całkowitej podaży białka i mikroelementów oraz niskiego – normalnego poziomu lizyny w osoczu (siła rekomendacji 1, poziom dowodów D, opinie ekspertów: całkowicie zgodna (69%), w większości zgodna (27.6%), częściowo zgodna (3.4%), w większości niezgodna (0%), całkowicie niezgodna (0%)) • suplementację argininy należy rozpocząć od dawki 200 mg/kg/dzień, niezależnie od tego czy arginina jest podawana samodzielnie czy w połączeniu z dietą eliminującą lizynę (siła rekomendacji 2, poziom dowodów D, opinie ekspertów: całkowicie zgodna (50%), w większości zgodna (25%), częściowo zgodna (14.3%), w większości niezgodna (3.6%), całkowicie niezgodna (7.1%)) <p><u>Leczenie dzieci i młodzieży</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pirydoksyna w średniej dawce 20 mg/kg/dzień (zakres 5-30 mg/kg/dzień, maksymalna dawka dobowo 500 mg) (siła rekomendacji 1, poziom dowodów D, opinie ekspertów: całkowicie zgodna (59.3%), w większości zgodna (33.3%), częściowo zgodna (3.7%), w większości niezgodna (3.7%), całkowicie niezgodna (0%)) • wszystkim dzieciom i młodzieży należy zaproponować leczenie terapiami ograniczającymi spożycie lizyny. Dzieci i młodzież z opóźnieniami poznawczymi, trudnościami behawioralnymi lub słabą kontrolą napadów powinny być leczone dietą z ograniczeniem lizyny (siła rekomendacji 2, poziom dowodów D, opinia eksperta: całkowicie zgodna (58.6%), w większości zgodna (27.6%), częściowo zgodna (10.3%), w większości niezgodna (3.4%), całkowicie niezgodna (0%)) • dieta ograniczająca lizynę może obejmować dietę opartą na mieszance aminokwasów niezawierającej lizyny. Jeśli formuła niezawierająca lizyny nie jest dobrze tolerowana, redukcję lizyny można osiągnąć poprzez zmniejszenie całkowitego naturalnego białka do najniższego

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>poziomu zapotrzebowania w zależności od wieku (siła rekomendacji 2, poziom dowodów D, opinie ekspertów: całkowicie zgodna (44.8%), w większości zgodna (37.9%), częściowo zgodna (10.3%), w większości niezgodna (6.9%), całkowicie niezgodna (0%))</p> <ul style="list-style-type: none"> sugerowaną dawką argininy u dzieci i młodzieży jest 200 mg/kg/dobę (maksymalna dawka dobową 600 mg/kg/dobę). Autorzy rekomendacji zaznaczają jednak, iż nie osiągnięto konsensusu w zakresie rekomendowanej dawki <p><u>Leczenie dorosłych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pirydoksyna w dawce 200-500 mg na dobę (siła rekomendacji 2, poziom dowodów D, opinie ekspertów: całkowicie zgodna (66.7%), w większości zgodna (18.5%), częściowo zgodna (11.1%), w większości niezgodna (3.7%), całkowicie niezgodna (0%)) wszystkim dorosłym powinno się oferować terapię eliminującą lizynę. Dorosli z opóźnieniem poznawczym, trudnościami behawioralnymi lub słabą kontrolą napadów powinni być leczeni dietą z ograniczeniem lizyny (siła rekomendacji 2, poziom dowodów D, opinie ekspertów: całkowicie zgodna (55.2%), w większości zgodna (13.8%), częściowo zgodna (27.6%), w większości niezgodna (3.4%), całkowicie niezgodna (0%)) u dorosłych redukcję lizyny można osiągnąć poprzez redukcję całkowitego spożycia naturalnego białka do najniższego poziomu zapotrzebowania w zależności od wieku (siła rekomendacji 1, poziom dowodów D, opinie ekspertów: całkowicie zgodna (51.9%), w większości zgodna (40.7%), częściowo zgodna (7.4%), w większości niezgodna (0%), całkowicie niezgodna (0%)) suplementację argininy należy rozpocząć od 4 g/m²/dobę (maksymalna dawka 5,5 g/m²/dobę) (siła rekomendacji 2, poziom dowodów D, opinie ekspertów: całkowicie zgodna (29.2%), w większości zgodna (45.8%), częściowo zgodna (12.5%), w większości niezgodna (12.5%), całkowicie niezgodna (0%)) <p><u>Siła rekomendacji</u></p> <p><i>A- najwyższej jakości, randomizowane badania kontrolne, wysokie zaufanie do szacowanych wyników</i> <i>B- umiarkowanej jakości, badania kohortowe, umiarkowanie zaufanie do szacowanych wyników</i> <i>C- niskiej jakości, badania obserwacyjne, ograniczone zaufanie do oszacowanych wyników</i> <i>D- bardzo niskiej jakości, opinie ekspertów, ograniczone zaufanie do szacowanych wyników</i></p> <p><u>Poziom dowodu</u></p> <p><i>1-silna rekomendacja – rekomendacja dotyczy większości pacjentów, w większości przypadków z dużą zgodnością ekspertów (≥ 90% respondentów)</i> <i>2-warunkowa rekomendacja – alternatywne rozwiązania są uzasadnione w zależności od okoliczności oraz przy ograniczonym porozumieniu ekspertów (<90% respondentów)</i></p>

Skróty: ASSD – niedobór syntetazy argininobursztynian (cytrulinemia typu I), BIMDG – British Inherited Metabolic Disease Group, CPS 1 - syntaza karbamylfosforanu 1, FAO – Food and Agriculture Organization of the United Nations GPB – fenylomaślan glicerolu, KRT – terapia nerkozastępcza (ang. kidney replacement therapie), NKRT – terapia nie-nerkozastępcza (ang. non-kidney replacement therapy), OTC – transkarnbamylaza (transkarnbamoilaza) ornitynowa, PBA – fenylomaślan, PCRRT – Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy, UCD – zaburzenia cyklu mocznikowego, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization), HHH – hiperornitynemii-hiperamonemia-homocytrullinuria)

Zgodnie z opisanymi rekomendacjami: Raina 2020, Haberle 2012/2019, BIMDG 2018, AWMF 2018 postępowanie terapeutyczne w poszczególnych zaburzeniach cyklu mocznikowego (deficycie OTC, i cytrulinemii typu I) i powodowanej przez nie hiperamonemii jest podobne. Stosuje się wymiatacze amoniaku czyli np.: benzoesan sodu i fenylomaślan sodu oraz półprodukty cyklu mocznikowego (L-argininę lub L-cytrulinę). Podawanie argininy i/lub cytruliny ma na celu maksymalizację wydalania amoniaku w cyklu mocznikowym. W wytycznych Raina 2020 i Haberle 2019 nie odniesiono się konkretnie do terapii lizynurycznej nietolerancji białka, natomiast w wytycznych BIDG 2018 i AWMF 2018 wskazano, iż nie rozpatrywano tego problemu zdrowotnego.

W przypadku wytycznych odnoszących się jedynie do lizynurycznej nietolerancji białka – BIMDG 2017B wskazano na zastosowanie cytruliny. Należy jednak zauważyć, iż cytrulina jest prekursorem argininy i jest przekształcana w argininę z wykorzystaniem jednej cząsteczki azotu. W wytycznych AWMF 2018 podkreślono, że nie ma badań porównujących ich skuteczność, w związku z czym wybór aminokwasu zależy od dostępności i kosztów.

Dodatkowo analitycy Agencji odnaleźli dwa dokumenty brytyjskiego NHS: jeden dotyczący leczenia nagłych przypadków pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu (NHS 2019a) oraz drugi dotyczący postępowania dietetycznego u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (NHS 2019b). W dokumencie NHS 2019a wskazano, że u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu niewiadomego pochodzenia lub u noworodków i dzieci z CPS czy OTC, należy stosować argininę w infuzji w dawce 150 mg/kg/dzień. W zaleceniach NHS 2019b wskazano, że zaburzenia cyklu mocznikowego wymagają odpowiedniego leczenia dietetycznego (dostosowanie ilości białka w diecie) oraz suplementacji (aminokwasów, witamin i minerałów), wskazano też, że suplementy zawierające argininę, cytrulinę lub ornitynę są często przepisywane pacjentom w zależności od rodzaju

zaburzenia cyklu mocznikowego w celu zmniejszenia gromadzenia się toksycznych produktów metabolizmu (powyższe produkty powinny być przepisane przez specjalistę).

Zgodnie z rekomendacjami włączonymi do raportu z 2018 r. terapia poszczególnych zaburzeń cyklu mocznikowego jest zbliżona i obejmuje m.in. stosowanie L-argininy dożylnie lub doustnie w zależności od stanu pacjenta. Wytyczne Haberle 2012 wskazywały wówczas na opcję zastosowania L-cytruliny lub L-argininy w leczeniu deficytu OTC.

W przypadku padaczki pirydoksynozależnej wytyczne Coughlin 2020 zalecają suplementację pirydoksyny, ograniczenie spożycia lizyny, a także suplementację argininy. Wytyczne z 2018 r. dotyczące leczenia drgawek pirydoksynozależnych nie wskazywały natomiast na zastosowanie L-argininy (3 dokumenty).

3 Wskazanie dowodów naukowych

3.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w maju 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających argininę w leczeniu zaburzeń i chorób wymienionych w zleceniu.

W przypadku wskazania lizynurycznej nietolerancji białka (deficyt MTHFR) nie ograniczono czasu wyszukiwania.

Wyszukiwanie przeprowadzono 10 stycznia 2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto 8 maja 2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4311.20.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci chorujący na/ lub cierpiący z powodu:

- deficytu transkarbamoilazy ornityny (OTC),
- cytrulinemii typu I,
- padaczki (drgawki pirydoksynozależne),
- lizynurycznej nietolerancji białka.

Interwencja: arginina w postaci doustnej.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania argininy w analizowanych populacjach pacjentów.

Typ badań: poszukiwano badań RCT, badań kliniczno-kontrolnych i przeglądów systematycznych z metaanalizą opracowanych na podstawie tych badań.

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1 do niniejszego opracowania.

3.2 Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie typów badań (ograniczenie z przeglądu z 2018 r. obejmowało badania RCT, badania kliniczno-kontrolne i przeglądy systematyczne z metaanalizą).

Niemniej, biorąc pod uwagę, że w 2018 r. dostępne było badanie z wyższego poziomu dowodów dotyczące zespołu MELAS, a obecnie takich badań nie odnaleziono, zdecydowano o poglądowym przedstawieniu badania obserwacyjnego dotyczącego leczenia pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka oraz opisu przypadku pacjentki z drgawkami pirydoksynozależnymi. Szczegóły zaprezentowano w rozdziale 3.3.

3.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu

Simell 1975

Do badania obserwacyjnego Simell 1975 włączono 20 pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka, zidentyfikowanych w badaniach skrinningowych obejmujących 15 000 pacjentów, prowadzonych w latach 1962-1973. Kryteria rozpoznania obejmowały nerkową lizynuremię i hiperamonemię 2h po teście obciążenia l-alaniną. U wszystkich pacjentów występowała hipotonia w okresie pierwszych 2 lat życia. U pacjentów często występowały infekcje układu oddechowego, a zapalenie płuc wystąpiło u 6 pacjentów. 19 pacjentów było karmionych piersią w okresie od 3. do 20. mies. życia. U pacjentów po włączeniu do diety mleka krowiego występowały wymioty i biegunka w nasileniu umiarkowanym do uporczywego i zagrażającego życiu. Po pierwszym roku życia dzieci odmawiały przyjmowania mleka krowiego, mięsa, ryb i jajek. Po spożyciu większej ilości produktów białkowych u pacjentów występowały wymioty i biegunka. Wzrost dzieci był prawidłowy w czasie karmienia piersią, a następnie

uległ spowolnieniu (średnie odchylenie od średnich wyników dla wieku i płci -0,75 odchylenia standardowego (zakres: +2,40 do -3,33 odchylenia standardowego). Średnie odchylenie masy ciała od średniej dla wzrostu i płci wynosiło -0,75 odchylenia standardowego (zakres: +0,95 do -3,20 odchylenia standardowego). U czterech pacjentów występowały zaburzenia psychiczne, a 2 miało obniżoną inteligencję. U 14 pacjentów występowało powiększenie wątroby i śledziona. U 15 pacjentów występowała leukocytopenia, a u 17 trombocytopenia.

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

Minet 2020

Publikacja Minet 2020 opisuje 3-letnią terapię pacjentki z drgawkami pirydoksynozależnymi leczonej potrójną terapią z zastosowaniem pirydoksyny, diety z ograniczeniem lizyny oraz suplementacji arginina. Pierwsze napady częściowe potyliczne u pacjentki pojawiły się po ukończeniu 2 mies. życia. Pacjentka początkowo dobrze reagowała na leczenie fenobarbitem, którego efektywność szybko malała z czasem. W 3,5 mies. życia włączono dodatkową terapię walproinianem sodu. U pacjentki pomimo leczenia występowały konwulsje z oczopląsem, omamami, drgawkami i skurczami. W 4. mies. życia włączono leczenie wigabatryną, na które pacjentka odpowiadała przez 15 dni, po czym dawkę zwiększono. W 5. mies. życia w zapisie EEG odnotowano zmiany o charakterze hipsarytmicznym – włączono leczenie wysokimi dawkami kortykosteroidów. U pacjentki wystąpił częściowy stan padaczkowy, nieodpowiadający na leczenie klonazepamem i fenytoiną. Drgawki ustąpiły po leczeniu tiopentalem. Jednocześnie włączono leczenie z zastosowaniem witamin (B1, B6, B9, B12), L-karnityną i fosforanem pirydoksalu oraz zastosowano dietę ketogeniczną. W 8. mies. życia postawiono diagnozę drgawek pirydoksynozależnych (PDE). Pacjentka wykazywała globalne opóźnienie rozwojowe, demonstrowała dobrą kontrolę głowy, ale nie była w stanie przewrócić się z pozycji leżącej na brzuch, nie mogła siedzieć samodzielnie bez podparcia i wykazywała minimalną interakcję z otoczeniem. Pacjentka przeszła dwa epizody drgawek związanych z chorobą przebiegającą z gorączką w trakcie terapii przeciwdrgawkowej i pirydoksyną (15 mg/kg/dobę). Poprawa neurologiczna była powolna, z utrzymującą się hipotonią. Stopniowo pojawiały się umiejętności motoryczne i lepszy kontakt wzrokowy, ale bez umiejętności mówienia. W 17. m.ż. włączono dietę eliminacyjną z wykorzystaniem mieszanki bez zawartości lizyny. Dodano również suplementację arginina (150 mg / kg / dzień).

Po rozpoczęciu terapii potrójnej (pirydoksyna, dieta z ograniczeniem lizyny, suplementacja arginina) odnotowano poprawę w zakresie samodzielnego siedzenia oraz próby mowy w wieku 18 miesięcy. W 21. m. ż. odnotowano próbę samodzielnego stania. W ocenie opiekunów odnotowano dużą poprawę w zakresie rozwoju. Odnotowano opóźnienie w rozwoju funkcji społecznych, trudności w utrzymaniu koncentracji z wyraźną męczliwością. Pacjentka wykazywała opóźnienie rozwoju mowy oraz problemy z połykaniem stałych pokarmów. W wieku 3 lat rozpoczęto terapię psychomotoryczną i logopedyczną. Wzrost somatyczny był odpowiedni do wagi i obwodu głowy. Podczas terapii potrójnej wykazano kontrolę drgawek z wyjątkiem jednego epizodu, który wystąpił podczas choroby przebiegającej z gorączką.

Podczas wizyty kontrolnej w wieku 4 lat i 8 mies. ocena zdolności poznawczych skalą WPPSI-IV (*Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence*) wykazała niewielkie opóźnienie poznawcze (całkowity iloraz inteligencji [TIQ]: 64, 90% CI: <61-71>), charakteryzujące się znaczną niejednorodnością. Zdolności werbalne i wizualno-przestrzenne pacjentki były lepsze niż rozumowanie dedukcyjne, zdolności konceptualizacji oraz zdolności szybkiego przetwarzania informacji.

3.4 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Podsumowanie informacji o bezpieczeństwie na podstawie badań z raportu OT.4311.20.2018

We włączonym do raportu z 2018 r. badaniu Konga 2005 nie stwierdzono występowania działań niepożądanych, poza bólem głowy u 2 pacjentów związanym ze zbyt szybką infuzją L-argininy w leczeniu ostrej fazy epizodu podobnego do udaru.

Informacje na podstawie ChPL Arginine Veyron

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa (ChPL Arginine Veyron)

Według ChPL Arginine Veyron dopuszczonego do obrotu we Francji przy wysokiej dawce leku istnieje ryzyko biegunki.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Arginine Veyron:

- u chorych z niedrożnością dróg żółciowych i niewydolnością wątroby lek należy stosować z ostrożnością;
- w przypadku biegunki lub bólu brzucha należy zawiesić podawanie leku;
- ponieważ lek ten zawiera sacharozę, jego stosowanie nie jest zalecane u pacjentów z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy i niedoborem sacharazy/izomaltazy;
- zawarty w leku parahydroksybenzoesan metylu może powodować reakcje alergiczne;
- lek zawiera małe ilości etanolu (mniej niż 100 mg na dawkę).

Na stronach URPL, FDA i EMA nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków zawierających L-argininę.

3.5 Podsumowanie

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie typów badań (ograniczenie z przeglądu z 2018 r. obejmowało badania RCT, badania kliniczno-kontrolne i przeglądy systematyczne z metaanalizą).

Niemniej, biorąc pod uwagę, że w 2018 r. dostępne było badanie z wyższego poziomu dowodów, a obecnie takich badań nie odnaleziono, zdecydowano o poglądowym przedstawieniu badania obserwacyjnego oraz opisu przypadku.

W badaniu Simell 1975 analizowano retrospektywnie 20 pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka. Po spożyciu większej ilości produktów białkowych u pacjentów występowały wymioty i biegunka. Wzrost i masa dzieci były prawidłowe w czasie karmienia piersią, a następnie uległy spowolnieniu (średnie odchylenie od średnich wyników wzrostu i masy dla wieku i płci -0,75 odchylenia standardowego). U pacjentów w wieku od 1 do 8 lat po teście obciążenia alaniną wprowadzono do diety 0,3 – 0,5 litra mleka, niewielką porcję mięsa i inne produkty proteinowe oraz 1 lub 2 tabletki 0,5 g argininy. Powyższe zmiany doprowadziły do normalizacji wzrostu i stanu fizycznego u 2 pacjentów i przyspieszenia wzrostu u kolejnych 2 pacjentów. U pozostałych pacjentów nie zaobserwowano odpowiedzi w zakresie wzrostu. U części z nich przyczyną był brak stosowania przypisanej diety, u części biegunki. W przypadku dwójki dzieci, u których udało się utrzymać zalecenia żywieniowe i suplementację, awersja do produktów białkowych stopniowo zniknęła. U dzieci nie wystąpiła nietolerancja na dietę i zachowały prawidłowy poziom inteligencji i doskonałe wyniki w szkole. U większości pacjentów awersja do białkowych produktów utrzymała się. U jednej pacjentki wysokie dawki argininy podawane jednorazowo (2,0 g) powodowały biegunki.

Badanie Minet 2020 opisuje 3-letnią terapię pacjentki z drgawkami pirydoksynozależnymi leczonej potrójną terapią z zastosowaniem pirydoksyny, diety z ograniczeniem lizyny oraz suplementacji argininą. Pierwsze napady częściowe potyliczne u pacjentki pojawiły się po ukończeniu 2 mies. życia. U pacjentki kolejno stosowano leczenie fenobarbitem, walproinianem sodu, wigabatryną i kortykosteroidami. Po wystąpieniu częściowego stanu padaczkowego, nieodpowiadającego na leczenie klonazepamem i fenytoiną zastosowano tiopental, z jednoczesną suplementacją witamin (B1, B6, B9, B12), L-karnityną i fosforanem pirydoksalu oraz zastosowaniem diety ketogenicznej. W 8. mies. życia postawiono diagnozę drgawek pirydoksynozależnych. Poprawa neurologiczna była powolna, z utrzymującą się hipotonią, postępującym pojawianiem się umiejętności motorycznych i lepszym kontaktem wzrokowym, ale bez umiejętności mówienia. W 17. mies. życia włączono dietę eliminacyjną z wykorzystaniem mieszanki bez zawartości lizyny. Dodano również suplementację argininą (150 mg/ kg/ dzień). Odnotowano poprawę w zakresie samodzielnego siedzenia oraz próby mowy w wieku 18 mies. W 21. mies. życia odnotowano próbę samodzielnego stania. W ocenie opiekunów odnotowano dużą poprawę w zakresie rozwoju. Podczas terapii potrójnej wykazano kontrolę drgawek z wyjątkiem jednego epizodu, który wystąpił podczas choroby przebiegającej z gorączką. Podczas wizyty kontrolnej w wieku 4 lat i 8 mies. ocena zdolności poznawczych skalą WPPSI-IV (*Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence*) wykazała niewielkie opóźnienie poznawcze, charakteryzujące się znaczną niejednorodnością. Zdolności werbalne i wizualno-przestrzenne pacjentki były lepsze niż rozumowanie dedukcyjne, zdolności konceptualizacji oraz zdolności szybkiego przetwarzania informacji.

W randomizowanym badaniu Konga 2005 włączonym do analiz w 2018 r. oceniono odpowiedź na leczenie arginina u pacjentów z zespołem MELAS. Z uwagi, iż obecne zlecenie MZ nie obejmuje zespołu MELAS, odstąpiono od przedstawiania wyników z badania Konga 2005 w ramach niniejszego raportu.

Ograniczenia analizy klinicznej

Nie odnaleziono dowodów dotyczących wszystkich wskazań wymienionych w zleceniu MZ. Obecnie opisano jedynie badania odnoszące się do lizynurycznej nietolerancji białka i 1 opis przypadku pacjentki z drgawkami pirydoksynozależnymi. W ramach wyszukiwania przeprowadzonego podczas pracy nad raportem OT.4311.20.2018 nie odnaleziono żadnych dowodów odnoszących się do analizowanych obecnie wskazań. W związku z powyższym nie przedstawiono dowodów klinicznych odnoszących się do cytrulinemii typu I i deficytu transkarbamoilazy ornityny.

Odnalezione obecnie doniesienia obejmują jedynie serię i opis przypadku. W badaniu dotyczącym lizynurycznej nietolerancji białka nie wszyscy pacjenci otrzymywali L-argininę, a niejednokrotnie stosowali złożone schematy leczenia oraz dietoterapię, stąd brak jest możliwości wnioskowania o skuteczności stosowania samej L-argininy.

4 Opinie ekspertów klinicznych

Ze względu na przyjęcie, iż w ramach obecnego zlecenia nie dokonano istotnych zmian w analizowanych wskazaniach, nie zwrócono się z prośbą o opinie eksperckie.

W ramach analizy z 2018 r. otrzymano opinię od jednego eksperta.

Dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska, Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej wskazała wówczas, iż *arginina jako półniezbędny aminokwas tzn. tylko częściowo syntetyzowany w organizmie człowieka odgrywa ważną rolę w procesie wzrastania, detoksykacji z amoniaku (dlatego wskazanie jest jej stosowanie w zaburzeniach cyklu moczniowego tj. we wskazaniach – deficyt OTC i cytrulinemia typu I), w syntezie kreatyny. Ponadto w drgawkach pirydoksynozależnych wykorzystując obecnie zalecaną potrójną terapię, rekomenduje się stosowanie argininy jako aminokwasu, który konkuruje z lizyną w działaniu transportera do mózgu, dzięki temu obniża dopływ lizyny do mózgu, co ma korzystny efekt w przypadku drgawek pirydoksynozależnych spowodowanych deficytem dehydrogenazy semialdehydu alfa-aminoadypinowego. (...)*

5 Podsumowanie

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.20.2018 (nr zlecenia w BIP 064/2018).

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację danych zawartych w powyższym raporcie w zakresie wytycznych praktyki klinicznej oraz dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa argininy we wskazaniach:

- drgawki pirydoksynozależne,
- zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC,
- zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I.

Należy zaznaczyć, iż w ramach obecnie rozpatrywanych wskazań Ministerstwo Zdrowia nie uwzględniło wskazań heteroplazmia – objawy zespołu MELAS i zespół MELAS, natomiast uwzględniło dodatkowo wskazanie lizynuryczna nietolerancja białka. Biorąc pod uwagę, iż zaburzenia cyklu mocznikowego były przedmiotem wcześniejszego opracowania, przyjęto, iż dla wskazania lizynuryczna nietolerancja białka obecna analiza również przeprowadzana jest w sposób cykliczny. Wszystkie wskazania prowadzą do hiperamonemii spowodowanej zmniejszeniem aktywności enzymów działających w cyklu mocznikowym. W przypadku wskazania lizynuryczna nietolerancja białka nie ograniczono czasowo wyszukiwania dowodów naukowych, jak i wytycznych klinicznych, aby mieć pewność, że żadne dowody dotyczące tego wskazania nie zostaną pominięte.

Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji klinicznych przeprowadzono w dniach 10-11.01.2022 r. w celu zaktualizowania informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w analizie AOTMiT z 2018 r. (OT.4311.20.2018). W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów wytycznych klinicznych w tym 4 dotyczące zaburzeń cyklu mocznikowego: publikację Raina 2020, aktualizację wytycznych Haberle 2012 z 2019 r., BIMDG 2018, AWMF 2018, 1 dokument odnoszący się odrębnie do lizynurycznej nietolerancji białka – BIMDG 2017B i 1 dotyczący drgawek pirydoksynozależnych – Coughlin 2020.

Zgodnie z opisanymi rekomendacjami: Raina 2020, Haberle 2012/2019, BIMDG 2018, AWMF 2018 postępowanie terapeutyczne w poszczególnych zaburzeniach cyklu mocznikowego (deficycie OTC, i cytrulinemii typu I) i powodowanej przez nie hiperamonemii jest podobne. Stosuje się wmiatacze amoniaku czyli np.: benzoesan sodu i fenylomaślan sodu oraz półprodukty cyklu mocznikowego (L-argininę lub L-cytrulinę). W przypadku wytycznych BIMDG 2017B odnoszących się jedynie do lizynurycznej nietolerancji białka wskazano na zastosowanie cytruliny. W wytycznych AWMF 2018 podkreślono, że nie ma badań porównujących skuteczność argininy i cytruliny, w związku z czym wybór aminokwasu zależy od dostępności i kosztów.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby raportu z 2018 r. odnaleziono 7 dokumentów wytycznych dotyczących analizowanych wskazań (2 dotyczące cytrulinemii typu I (BIMDG 2017A, NEC1), 2 dotyczące deficytu OTC (BIMDG 2017B, NEC2), 3 dotyczące ogólnie zaburzeń cyklu mocznikowego (BIMDG 2012 i Haberle 2012)). Zgodnie z wówczas uwzględnionymi rekomendacjami, terapia poszczególnych zaburzeń cyklu mocznikowego jest zbliżona i obejmuje m.in. stosowanie L-argininy dożylnie lub doustnie w zależności od stanu pacjenta. Wytyczne Haberle 2012 wskazywały wówczas na zastosowania L-cytruliny lub L-argininy w leczeniu deficytu OTC.

W przypadku padaczki pirydoksynozależnej wytyczne Coughlin 2020 zalecają suplementację pirydoksyny, ograniczenie spożycia lizyny, a także suplementację argininy. Wytyczne z 2018 r. dotyczące leczenia drgawek pirydoksynozależnych nie wskazywały natomiast na zastosowanie L-argininy (3 dokumenty – PDEC 2014, Stockler 2011, Karnebeek 2015).

Wskazanie dowodów naukowych

W dniu 10 stycznia 2022 r. przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach raportu z 2018 r. (OT.4311.20.2018) w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających argininę w leczeniu zaburzeń i chorób wymienionych w zleceniu. Jako datę odciążenia przyjęto 8 maja 2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4311.20.2018. Jednocześnie

dokonano przeglądu dowodów naukowych dotyczących lizynurycznej nietolerancji białka bez ograniczenia czasowego.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie typów badań (ograniczenie z przeglądu z 2018 r. obejmowało badania RCT, badania kliniczno-kontrolne i przeglądy systematyczne z metaanalizą).

Niemniej, biorąc pod uwagę, że w 2018 r. dostępne było badanie z wyższego poziomu dowodów, a obecnie takich badań nie odnaleziono, zdecydowano o poglądowym przedstawieniu badania obserwacyjnego dotyczącego leczenia pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka oraz opisu przypadku pacjentki z drgawkami pirydoksynozależnymi.

W badaniu Simell 1975 analizowano retrospektywnie 20 pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka. Po spożyciu większej ilości produktów białkowych u pacjentów występowały wymioty i biegunka. Wzrost i masa dzieci były prawidłowe w czasie karmienia piersią, a następnie uległy spowolnieniu. U pacjentów w wieku od 1 do 8 lat po teście obciążenia alaniną wprowadzono do diety 0,3 – 0,5 litra mleka, niewielką porcję mięsa i inne produkty proteinowe oraz 1 lub 2 tabletki 0,5 g argininy. Powyższe zmiany doprowadziły do normalizacji wzrostu i stanu fizycznego u 2 pacjentów i przyspieszenia wzrostu u kolejnych 2 pacjentów. U pozostałych pacjentów nie zaobserwowano odpowiedzi w zakresie wzrostu. U części z nich przyczyną był brak stosowania przypisanej diety, u części biegunki. W przypadku dwójki dzieci, u których udało się utrzymać zalecenia żywieniowe i suplementację, awersja do produktów białkowych stopniowo zniknęła. U dzieci nie wystąpiła nietolerancja na dietę i zachowały prawidłowy poziom inteligencji i doskonałe wyniki w szkole. U większości pacjentów awersja do białkowych produktów utrzymała się. U jednej pacjentki wysokie dawki argininy podawane jednorazowo (2,0 g) powodowały biegunki.

Badanie Minet 2020 opisuje okres 3 lat prowadzenia terapii u pacjentki z drgawkami pirydoksynozależnymi leczonej potrójną terapią z zastosowaniem pirydoksyny, diety z ograniczeniem lizyny oraz suplementacji arginina. Pierwsze napady częściowe potyliczne u pacjentki pojawiły się po ukończeniu 2 mies. życia. Pacjentka początkowo dobrze reagowała na leczenie fenobarbitem, którego efektywność szybko malała z czasem. Następnie u pacjentki stosowano kolejno walproinian sodu, wigabatrynę, wysokie dawki kortykosteroidów, klonazepam i fenytoinę, tiopental, jednak nie uzyskiwano oczekiwanych efektów. Następnie włączono leczenie z zastosowaniem witamin (B1, B6, B9, B12), L-karnityny i fosforanu pirydoksalu oraz zastosowano dietę ketogeniczną. W 8. mies. życia postawiono diagnozę drgawek pirydoksynozależnych. Poprawa neurologiczna była powolna, z utrzymującą się hipotonią, postępującym pojawianiem się umiejętności motorycznych i lepszym kontaktem wzrokowym, ale bez umiejętności mówienia. W 17. mies. życia włączono dietę eliminacyjną z wykorzystaniem mieszanki bez zawartości lizyny. Dodano również suplementację arginina (150 mg/ kg/ dzień). Odnotowano poprawę w zakresie samodzielnego siedzenia oraz próby mowy w wieku 18 mies. W 21. mies. życia odnotowano próbę samodzielnego stania. W ocenie opiekunów odnotowano dużą poprawę w zakresie rozwoju. Podczas terapii potrójnej wykazano kontrolę drgawek z wyjątkiem jednego epizodu, który wystąpił podczas choroby przebiegającej z gorączką. Podczas wizyty kontrolnej w wieku 4 lat i 8 mies. ocena zdolności poznawczych skalą WPPSI-IV (*Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence*) wykazała niewielkie opóźnienie poznawcze, charakteryzujące się znaczną niejednorodnością. Zdolności werbalne i wizualno-przestrzenne pacjentki były lepsze niż rozumowanie dedukcyjne, zdolności konceptualizacji oraz zdolności szybkiego przetwarzania informacji.

Opinie ekspertów klinicznych

W ramach analizy z 2018 r. uzyskano opinię od dr hab. Jolanty Sykut-Cegielskiej – Konsultant Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej, która wskazała, że *arginina jako późniezbędny aminokwas tzn. tylko częściowo syntetyzowany w organizmie człowieka odgrywa ważną rolę w procesie wzrastania, detoksykacji z amoniaku (dlatego wskazanie jest jej stosowanie w zaburzeniach cyklu mocznikowego tj. we wskazaniach – deficyt OTC i cytrulinemia typu I) w syntezie kreatyny. Ponadto w drgawkach pirydoksynozależnych wykorzystując obecnie zalecaną potrójną terapię, rekomenduje się stosowanie argininy jako aminokwasu, który konkuruje z lizyną w działaniu transportera do mózgu, dzięki temu obniża dopływ lizyny do mózgu, co ma korzystny efekt w przypadku drgawek pirydoksynozależnych spowodowanych deficytem dehydrogenazy semialdehydy alfa-aminoadypinowego.*

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

6 Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Minet 2020** Clinical and biochemical outcome of a patient with pyridoxine-dependent epilepsy treated by triple therapy (pyridoxine supplementation, lysine-restricted diet, and arginine supplementation)
- Simell 1974** Simell O, Perheentupa J, Renal Handling of Diamino Acids in Lysinuric Protein Intolerance, The Journal of Clinical Investigation, 1974.

Rekomendacje kliniczne

- AWMF 2018** Minet P, Sarret C, Miret A, et al., Revision Ucd Guideline – AWMF-Leitlinien-Registernummer 027/006, AWMF Online, Das Portal der wissenschaftlichen Medizin, Acta Neurologica Belgica, Belgian Neurological Society 2020.
- Coughlin 2020** Coughlin C, R, Tseng L, A, Abdenur J, E, et al., Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxindependent epilepsy due to α -aminoacidic semialdehyde dehydrogenase deficiency, 2020.
- BIMDG 2018** British Inherited Metabolic Disease Group. Adult emergency management Urea cycle defects. 2018
Źródło: https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ADULT_UCD-rev_2015_422170_09012016.pdf [dostęp: 28.01.2022 r.]
- BIMDG 2017B** British Inherited Metabolic Disease Group. Hyperammonaemia due to transport defects. 2017
Źródło: https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-HHH-LPI-v5_412104_15042017.pdf [dostęp: 28.01.2022 r.]
- Haberle 2019** Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. J Inherit Metab Dis. 2019;42: 1192–1230.
- Raina 2020** Raina R, Bedoyan JK, Lichter-Konecki U et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy. Nat Rev Nephrol. 2020 Aug;16(8):471-482.

Pozostałe publikacje

- NHS 2019a** Sharrard M, Guideline for the Emergency Treatment of Inborn Errors of Metabolism, NHS 2019.
- NHS 2019b** Dietary Management of Urea Cycle Disorders (UCDs) UHL Dietetic Guideline, University Hospitals Leicester NHS, Clinical Support and Imaginig CMG Nutrition and Dietetic Service C70/2019.
- RCP Arginine Veyron** Charakterystyka Produktu Leczniczego Arginine Veyron
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=68869347> (data dostępu 28.01.2022 r.)

7 Załączniki

7.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed – aktualizacja wyszukiwania z 2018 r. deficyt transkarbamoilazy ornityny (OTC), cytrulinemia typu I, drgawki pirydoksynozależne, lizynuryczna nietolerancja białka (data wyszukiwania: 10.01.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: arginine[MeSH Terms]	59,331
#2	Search: arginine[Title/Abstract]	101,271
#3	Search: 2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract]	1
#4	Search: 2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract]	1
#5	Search: Arginine Veyron[Title/Abstract]	4
#6	Search: Argininum[Title/Abstract]	1
#7	Search: arginine hydrochloride[Title/Abstract]	269
#8	Search: ((((((arginine[MeSH Terms]) OR (arginine[Title/Abstract])) OR (2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (Arginine Veyron[Title/Abstract])) OR (Argininum[Title/Abstract])) OR (arginine hydrochloride[Title/Abstract]))	122,394
#9	Search: Ornithine transcarbamylase deficiency[Title/Abstract]	668
#10	Search: otc deficiency[Title/Abstract]	344
#11	Search: Citrullinemia[Title/Abstract]	483
#12	Search: pyridoxine dependent epilepsy[Title/Abstract]	183
#13	Search: pyridoxine dependent seizure[Title/Abstract]	6
#14	Search: lysinuric protein intolerance[Title/Abstract]	251
#15	Search: Hyperd basic aminoaciduria[Title/Abstract]	2
#16	Search: ((((((Ornithine transcarbamylase deficiency[Title/Abstract]) OR (Citrullinemia[Title/Abstract])) OR (pyridoxine dependent epilepsy[Title/Abstract])) OR (pyridoxine dependent seizure[Title/Abstract])) OR (otc deficiency[Title/Abstract])) OR (lysinuric protein intolerance[Title/Abstract])) OR (Hyperd basic aminoaciduria[Title/Abstract]))	1,730
#17	Search: ((((((arginine[MeSH Terms]) OR (arginine[Title/Abstract])) OR (2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (Arginine Veyron[Title/Abstract])) OR (Argininum[Title/Abstract])) OR (arginine hydrochloride[Title/Abstract])) AND ((((((Ornithine transcarbamylase deficiency[Title/Abstract]) OR (Citrullinemia[Title/Abstract])) OR (pyridoxine dependent epilepsy[Title/Abstract])) OR (pyridoxine dependent seizure[Title/Abstract])) OR (otc deficiency[Title/Abstract])) OR (lysinuric protein intolerance[Title/Abstract])) OR (Hyperd basic aminoaciduria[Title/Abstract]))	274

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed – lizynuryczna nietolerancja białka (data wyszukiwania: 10.01.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: arginine[Title/Abstract]	101,286
#2	Search: ((((((arginine[MeSH Terms]) OR (arginine[Title/Abstract])) OR (2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (Arginine Veyron[Title/Abstract])) OR (Argininum[Title/Abstract])) OR (arginine hydrochloride[Title/Abstract]))	122,411
#3	Search: lysinuric protein intolerance[Title/Abstract]	251
#4	Search: Hyperdibasic aminoaciduria[Title/Abstract]	2
#5	Search: (lysinuric protein intolerance[Title/Abstract]) OR (Hyperdibasic aminoaciduria[Title/Abstract])	251
#6	Search: ((((((arginine[MeSH Terms]) OR (arginine[Title/Abstract])) OR (2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (Arginine	84

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	Veyron[Title/Abstract]) OR (Argininum[Title/Abstract]) OR (arginine hydrochloride[Title/Abstract]) AND ((lysinuric protein intolerance[Title/Abstract]) OR (Hyperdibasic aminoaciduria[Title/Abstract]))	

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase – aktualizacja wyszukiwania z 2018 r. deficyt transkarbamoilazy ornityny (OTC), cytrulinemia typu I, drgawki pirydozynozależne, lizynuryczna nietolerancja białka (data wyszukiwania: 10.01.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp arginine/	69,804
#2	arginine.ab,ti.	87,146
#3	2 Amino 5 guanidinopentanoic acid.ab,ti.	2
#4	Arginine Veyron.ab,ti.	2
#5	arginine hydrochloride.ab,ti.	207
#6	Argininum.ab,ti.	1
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	117,329
#8	Ornithine transcarbamylase deficiency.ab,ti.	653
#9	otc deficiency.ab,ti.	432
#10	Citrullinemia.ab,ti.	573
#11	pyridoxine dependent epilepsy.ab,ti.	282
#12	pyridoxine dependent seizure.ab,ti.	8
#13	lysinuric protein intolerance.ab,ti.	237
#14	Hyperd basic aminoaciduria.ab,ti.	2
#15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	1,978
#16	7 and 15	480

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase – lizynuryczna nietolerancja białka (data wyszukiwania: 10.01.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp arginine/	69,804
#2	arginine.ab,ti.	87,146
#3	2 Amino 5 guanidinopentanoic acid.ab,ti.	2
#4	Arginine Veyron.ab,ti.	2
#5	arginine hydrochloride.ab,ti.	207
#6	Argininum.ab,ti.	1
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	117,329
#8	lysinuric protein intolerance.ab,ti.	237
#9	Hyperdibasic aminoaciduria.ab,ti.	2
#10	8 or 9	237
#11	7 and 10	85

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – lizynuryczna nietolerancja białka (data wyszukiwania: 10.01.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Arginine] explode all trees	1511
2	(arginine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4669

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
3	(2 Amino 5 guanidinopentanoic acid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
4	(Arginine Veyron):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
5	(Argininum):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
6	(arginine hydrochloride):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	77
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	4741
8	(lysinuric protein intolerance):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
9	(Hyperdibasic aminoaciduria):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
10	#8 OR #9	1
11	#7 AND #10	1

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – aktualizacja wyszukiwania z 2018 r. deficyt transkarbamoilazy ornityny (OTC), cytrulinemia typu I, drgawki pirydoksynozależne, lizynuryczna nietolerancja białka (data wyszukiwania: 10.01.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Arginine] explode all trees	1511
#2	(arginine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4669
#3	(2 Amino 5 guanidinopentanoic acid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#4	(Arginine Veyron):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#5	(Argininum):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#6	(arginine hydrochloride):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	77
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	4741
#8	MeSH descriptor: [Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease] explode all trees	7
#9	(Ornithine transcarbamylase deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#10	(otc deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#11	MeSH descriptor: [Citrullinemia] explode all trees	1
#12	(Citrullinemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#13	(pyridoxine dependent epilepsy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#14	(pyridoxine dependent seizure):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#15	(lysinuric protein intolerance):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#16	(Hyperdibasic aminoaciduria):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#17	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	27
#18	#7 AND #17	4