



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Milupa Basic-P
we wskazaniach:

acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa,
acyduria propionowa, acyduria glutarowa, cytrulinemia,
deficyt CPS1, hiperamonemia typu II (deficyt OTC),
choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna,
zespół hipoglikemia-hiperamonemia

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.9.2022
(Aneks do opracowania nr: OT.4311.2.2019)

Data ukończenia: 18.08.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASSD	cytrulinemia typu I (syntetaza argininobursztynianowa)
BCAA	aminokwasy rozgałęzione (ang. <i>branched-chain amino acid</i>)
CPS1	syntaza karbamylofosforanu I (ang. <i>carbamoyl phosphate synthetase I</i>)
EAA	aminokwasy egzogenne (ang. <i>essential amino acids</i>)
FAO / WHO / UNU	ang. Food and Agriculture Organization / World Health Organization / United Nations University
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
kcal	kilokalorie
MMA	acyduria metylomalonowa (ang. <i>methylmalonic aciduria</i>)
MSUD	choroba syropu klonowego (ang. <i>maple syrup urine disease</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OTC	transkarbamyłaza ornitynowa (ang. <i>ornithine carbamoyltransferase</i>)
PA	acyduria propionowa (ang. <i>propionic acidemia</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCD	zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. <i>urea cycle disorders</i>)
Ustawa o bezpieczeństwie żywności	Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2022 r., poz. 24 z późn. zm.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 64, z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1 Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	5
2 Rekomendacje kliniczne	7
3 Wskazanie dowodów naukowych	13
3.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych	13
3.2 Opis badań włączonych do analizy	13
3.3 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu	14
3.4 Wyniki	14
4 Opinie ekspertów klinicznych	16
5 Podsumowanie	17
6 Źródła	20
7 Załączniki	21
7.1 Strategia wyszukiwania publikacji	21

1 Przedmiot i historia zlecenia

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 2022 r. poz. 463 z późn. zm.), niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.2.2019 (nr zlecenia w BIP 22/2019¹).

Na podstawie ww. opracowania Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko nr 28/2019² z dnia 15 kwietnia 2019 roku, a Prezes Agencji pozytywną rekomendację nr 25/2019³ z dnia 15 kwietnia 2019 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic- P proszek, puszka á 400 g we wskazaniach:

- acyduria metylomalonowa,
- acyduria izowalerianowa,
- acyduria propionowa,
- kwasica glutarowa,
- cytrulinemia,
- deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1),
- choroba syropu klonowego,
- hiperamonemia typu II,
- zespół hipoglikemia-hiperamonemia.

Jednocześnie Rada Przejrzystości i Prezes Agencji uznali za niezasadne wydawanie zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Basic-P, proszek, puszka á 400 g, we wskazaniu: zespół Wolfa-Hirschhorna.

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;
- zwrócono się także z prośbą o przekazanie opinii w powyższej sprawie do ekspertów klinicznych.

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45341.503.2022.2.KB dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu Milupa Basic-P wraz z kwotą refundacji w podziale na wskazania w 2021 r.

Według danych otrzymanych ze zleceniem MZ cena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic-P, proszek, wynosi 168,00 PLN za puszkę 400 g i jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane z 2021 r.).

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu łączna kwota na jaką wydano zgody na refundację Milupa Basic-P w 2021 r. w analizowanych wskazaniach wyniosła 103 320 zł, w tym najwyższy udział odnotowano w przypadku acydurii metylomalonowej (32 760 zł), a najniższy dla choroby syropu klonowego (672 zł).

Należy jednocześnie zauważyć, iż w 2021 r. nie sprowadzono produktu Milupa Basic-P dla pacjentów we wskazaniach: zespół hipoglikemia-hiperamonemia oraz zespół Wolfa-Hirschhorna.

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5893-22-2019-zlc>

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/022/SRP/u_15_118_190415_s_28_basic_p_import_zacz.pdf

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/022/REK/RP_25_2019_Basic-p.pdf

Tabela 1 Refundacja w imporcie docelowym środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Milupa Basic-P w 2021 r.

Wskazanie	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [PLN]
Acyduria metylomalonowa	6	10	195	32 760,00
Acyduria izowalerianowa	10	14	160	26 880,00
Acyduria propionowa	4	6	76	12 768,00
Kwasica glutarowa	2	2	17	2 856,00
Cytrulinemia	2	3	58	9 744,00
Deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1)	2	3	78	13 104,00
Deficyt OTC – hiperamonemia typu II	4	5	27	4 536,00
Choroba syropu klonowego	1	1	4	672,00
Ogółem	31	44	615	103 320

Skróty: CPS1 – syntaza karbamylofosforanu I (ang. *carbamoyl phosphate synthetase I*), OTC – transkarbamyloaza ornitynowa (ang. *ornithine carbamoyltransferase*)

2 Rekomendacje kliniczne

W dniu 9.08.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 roku. Do analizy włączano publikacje opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie OT.4311.2.2019.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- The Royal Australian College of general Practitioners, (<https://www.racgp.org.au/guidelines>);
- Institute for Clinical Systems Improvement, (<https://www.icsi.org/>);
- The European Union Committee of Experts on Rare Diseases, (<http://www.eucerd.eu>);
- The Swedish National Board of Health and Welfare (<http://www.socialstyrelsen.se>);
- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, (<https://www.espen.org/>);
- European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, (<http://www.espgan.org/>);
- New England Consortium of Metabolic Programs, (<https://newenglandconsortium.org/>);
- British Inherited Metabolic Diseases Group (<http://www.bimdg.org.uk>);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- baza informacji naukowej Medline via PubMed;
- strony polskich towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością oceniane wskazania.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 dokumentów wytycznych: Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020 (Polska) dot. kwasicy propionowej, metylomalonowej, izowalerianowej, zaburzeń cyklu mocznikowego oraz choroby syropu klonowego), konsensus międzynarodowego zespołu ekspertów z 2021 r. (Forny 2021) dot. acydurii metylomalonowej i propionowej, wytyczne New England Consortium of Metabolic Programs 2020 (USA) oraz brytyjskie wytyczne Southeast Regional Genetics Network - Genetic Metabolic Dietitians International (SERN - GMDI) 2021 dot. choroby syropu klonowego, zalecenia hiszpańsko-portugalskiego konsensusu ekspertów Bélanger-Quintana 2022 dotyczące hiperamonemii, międzynarodowe rekomendacje Raina 2020 dotyczące postępowania w przypadku hiperamonemii u dzieci i młodzieży z zaburzeniami cyklu mocznikowego: otrzymujących terapię nerkozastępczą i nienerkozastępczą oraz wytyczne europejskie Häberle 2019 dot. zaburzeń cyklu mocznikowego (hiperamonemii pierwotnej), cytrulinemii typu I, deficytu OTC i CPS1. Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do acydurii glutarowej, zespołu Wolfa-Hirschorna i zespołu hipoglikemia-hiperamonemia.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają przestrzeganie diety niskobiałkowej.

Zalecenia dotyczące acydurii organicznych zwracają uwagę m.in. na potrzebę stosowania diety ubogobiałkowej (Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020, Forny 2021) i ewentualnie suplementów aminokwasów (Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020).

W przypadku choroby syropu klonowego zaleca się wyeliminowanie z diety leucyny poprzez zaprzestanie spożywania naturalnego białka oraz zapewnienie właściwego nawodnienia oraz prawidłowej ilości kalorii za pomocą suplementów (New England Consortium of Metabolic Programs 2020, Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020, SERN-GMDI 2021).

Wytyczne dot. zaburzeń cyklu mocznikowego zwracają uwagę m.in. na potrzebę stosowania (obok leczenia farmakologicznego) restrykcyjnej diety niskobiałkowej i ewentualnej suplementacji aminokwasów (Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020, Häberle 2019). Wytyczne Bélanger-Quintana 2022 i Raina 2020 również zwracają uwagę, że w przypadku hiperamonemii istotna jest redukcja białka w diecie i odpowiednia podaż kalorii, a w przypadku bardzo wysokiego poziomu amoniaku można rozważyć leczenie wyłącznie środkami żywieniowymi.

Ponadto wytyczne Häberle 2019 zalecają taki sam schemat leczenia zarówno w cytrulinemii typu I, deficycie OTC, jak i deficycie CPS1, w tym zaangażowanie specjalisty dietetyka metabolicznego w celu zrównoważenia wymagań żywieniowych dotyczących zapotrzebowania na białko i energię czy aminokwasy egzogenne, gdy tolerancja białka jest zbyt niska, aby zapewnić adekwatne spożycie egzogennych aminokwasów z naturalnej żywności i suplementów.

Odnalezione zalecenia w większości wskazań są spójne z informacjami przedstawionymi w raporcie OT.4311.2.2019. W poprzednim raporcie nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do deficytu CPS1, zespołu Wolfa-Hirschorna, zespołu hipoglikemia-hiperamonemia).

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>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020 (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Kwasica propionowa <i>Spowodowana jest brakiem karboksylazy propionilo-CoA. PropioniloCoA hamuje enzymy cyklu Krebsa. (...) Powikłania to: opóźnienie umysłowe, objawy pozapiramidowe, osteoporoza, zapalenie trzustki, kardiomiopatia, hipokalcemia.</i> <i>Leczenie: dieta ubogobiałkowa i ewentualnie suplementy aminokwasowe ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę. (...)</i></p> <p>Kwasica metylomalonowa <i>Spowodowana jest brakiem mutazymetylomalonilo-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.</i> <i>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. (...)</i></p> <p>Kwasica izowalerianowa <i>Leczenie:</i> - dieta ubogobiałkowa i suplementy aminokwasowe ubogie w izoleucynę. - karnityna. - glicyna. - intensywny nadzór w przypadku infekcji.</p> <p>Hiperamonemia pierwotna (zaburzenia cyklu mocznikowego, UCD) <i>Leczenie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stałe utrzymywanie anabolizmu białkowego przy dość restrykcyjnej diecie niskobiałkowej. • Ograniczenie podaży białka do dolnych granic zalecanych np. przez WHO, przy czym powinno to być białko naturalne zawierające ok. 50% aminokwasów niezbędnych. W razie niepowodzenia można zastąpić połowę białka naturalnego mieszaniną aminokwasów niezbędnych, np. Cyclinex-1 (Abbott), Cyclinex-2 (Abbott), EAA suplement (Vitafo), Essential Aminoacid Mix (Nutricia), WND-1 (Mead Johnson), WND-2 (Mead Jonson). • Podawanie argininy w dawkach zależnych od defektu: 100–200 mg/kg/dobę w syntetaza karbamylfosforanowa/transkarbamylaza ornitynowa lub 600 mg/kg/dobę w liaza arginino-bursztynianowa/syntaza arginino-bursztynianowa. • Usuwanie nadmiaru amoniaku benzoesanem sodu: 250–400 mg/kg/dobę lub fenylomaślanem sodu: 250–500 mg/kg/dobę. • Można rozważyć laktulozę jako wiążącą i usuwającą amoniak powstający w jelitach. <p>Choroba syropu klonowego <i>Leczenie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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).

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>- <i>rokowanie korzystne, jeśli leczenie rozpoczęto wcześniej i było ono ściśle przestrzegane.</i></p> <p>W zaleceniach nie odniesiono się do suplementacji witamin i minerałów.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i></p>
<p>Forny 2021</p> <p>Międzynarodowy zespół ekspertów (Świat)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia acyduirii metylomalonowej (MMA) i propionowej (PA)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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) Sugeruje się dietę ubogobiałkową (pochodzenia naturalnego) z uwzględnieniem zapotrzebowania zależnego od wieku, w celu zapewnienia wyrównania metabolicznego (jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba) 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 u wszystkich pacjentów z podejrzeniem MMA (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: silna) Sugeruje się rozważenie przeszczepienia wątroby u pacjentów z MMA i PA i jednoczesowego przeszczepienia wątroby i nerki u pacjentów z MMA w celu poprawy równowagi metabolicznej (jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba) <p><i>Siła i jakość rekomendacji: w ocenie posłużono się metodologią GRADE</i></p>
<p>Southeast Regional Genetics Network - Genetic Metabolic Dietitians International (SERN - GMDI) 2021 (Wielka Brytania)</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<p>Rekomendacje dotyczące postępowania dietetycznego w chorobie syropu klonowego (MSUD)</p> <p>Postanowienia ogólne</p> <p>Terapia żywieniowa pełni kluczową rolę w utrzymywaniu i przywracaniu homeostazy metabolicznej u pacjentów z MSUD. Podstawowymi celami leczenia pacjentów z MSUD są (w momencie postawienia diagnozy lub w przypadku ryzyka metabolicznej dekompensacji w przebiegu urazów, chorób, niestosowania się do właściwej diety, bądź operacji):</p> <ul style="list-style-type: none"> monitorowanie stanu klinicznego oraz parametrów biochemicznych pacjenta; nie dopuszczanie do katabolizmu bądź gromadzenia się endogennych aminokwasów rozgałęzionych (BCAA: walina, leucyna oraz izoleucyna) i BCKA (ketokwasów rozgałęzionych); odpowiednia podaż egzogennych aminokwasów wolnych od BCAA, jak również energii, płynów oraz waliny i izoleucyny; podaż leucyny u pacjentów z wyrównanym metabolizmem może pochodzić z pełnowartościowych białek; pacjenci w poważnym stanie wymagają agresywnego leczenia za pomocą dializ, żywienia pozajelitowego i/lub żywienia przez zgłębnik; <p><u>Rekomendacja I:</u> agresywna terapia żywieniowa w trakcie choroby lub przy pierwszych objawach choroby powinna polegać na niedopuszczeniu bądź cofnięciu procesów katabolicznych i promowaniu procesów anabolicznych poprzez: podaż energii (150% normy), podaż białek wolnych od BCAA, podaż płynów (do 150 ml/kg, uważna kontrola elektrolitów oraz możliwego obrzęku mózgu), podaż elektrolitów i insuliny (gdy zaistnieje taka konieczność) [poziom rekomendacji: umiarkowana].</p> <p><u>Rekomendacja II:</u> stosowanie wyłącznie żywienia pozajelitowego (dostarczających białka wolne od BCAA, tłuszcze i/lub glukozę) lub żywienia pozajelitowego równocześnie z żywieniem dojelitowym, w przypadku ostrej choroby, kiedy wymagana jest podaż energii [poziom rekomendacji: umiarkowana].</p> <p><u>Rekomendacja III:</u> monitorowanie BCAA, równowagi kwasowo-zasadowej, α-ketokwasów w moczu, stężenia glukozy we krwi oraz występujących objawów choroby. W przypadku, gdy konieczna jest hemofiltracja wskazana jest również gazometria krwi oraz monitorowanie stężenia hematokrytu, białka całkowitego, sodu, wapnia, fosforu, mocznika i kreatyniny [poziom rekomendacji: umiarkowana].</p> <p><u>Rekomendacja IV:</u> włączenie interwencji żywieniowych w trakcie przeprowadzania dializ, hemoperfuzji lub podobnych interwencji prowadzących do obniżenia stężenia BCAA w osoczu i usunięcia toksycznych metabolitów [poziom rekomendacji: słaba].</p> <p><u>Rekomendacja V:</u> suplementacja izoleucyny i waliny, nawet jeżeli ich stężenie mieści się w przedziale 200-400 $\mu\text{mol/L}$, w celu obniżenia podwyższonego stężenia leucyny do wymaganych wartości [poziom rekomendacji: umiarkowana].</p> <p><u>Rekomendacja VI:</u> ponowne wprowadzenie pełnowartościowego białka (lub kompletnych mieszanek aminokwasowych) w przypadku podwyższonego poziomu leucyny w osoczu przekraczającego górną dopuszczalną granicę – 200 $\mu\text{mol/L}$ dla dzieci ≤ 5 r.ż. oraz 300 $\mu\text{mol/L}$ u osób > 5 r.ż. [poziom rekomendacji: umiarkowana].</p> <p><u>Rekomendacja VII:</u> rozważenie zastosowania mleka matki (średnie stężenie leucyny 1mg/mL) jako źródła pełnowartościowego białka (i BCAA) w postępowaniu u noworodków z MSUD w przypadku stałego monitorowania klinicznego, laboratoryjnego i wymiarów antropometrycznych noworodka [poziom rekomendacji: konsensus].</p> <p><u>Rekomendacja VIII:</u> postępowanie w umiarkowanej postaci choroby polega na: redukcji pełnowartościowego białka o 50-100% w ciągu 24-48h poprzez zastąpienie go preparatami wolnymi od BCAA, odpowiednim</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>nawadnianiu, podaży energii ze źródeł niebiałkowych oraz uważnym monitorowaniu [poziom rekomendacji: konsensus].</p> <p><i>Poziom rekomendacji:</i></p> <p>Umiarkowana - grupa robocza uważa, że korzyści przewyższają szkody (lub że szkody wyraźnie przewyższają korzyści w przypadku zalecenia negatywnego), ale jakość dowodów nie jest tak wysoka. W pewnych określonych okolicznościach, zalecenia mogą być oparte na słabszych dowodach, gdy uzyskanie wysokiej jakości dowodów jest niemożliwe, a przewidywane korzyści przeważają nad szkodami.</p> <p>Słaba - jakość dowodów jest podejrzana lub dobrze przeprowadzone badania wykazują niewielką wyraźną przewagę jednego podejścia terapeutycznego nad drugim.</p> <p>Konsensus - opinia eksperta popiera zalecenie wytycznych, mimo że dostępne dowody naukowe nie dają spójnych wyników lub brakuje badań kontrolowanych.</p>
<p>New England Consortium of Metabolic Programs 2020 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i terapii w ostrej fazie MSUD – dekompensacja metaboliczna</p> <p><u>Zastrzeżenie</u></p> <p>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.</p> <p><u>Leczenie MSUD</u></p> <p>Rekomendowane działania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p><u>Spożycie białka</u></p> <p>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 >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.</p> <p>Po uzyskaniu docelowych stężeń leucyny, można stopniowo włączać do diety naturalne źródła białka.</p> <p><u>Nawodnienie i suplementacja prawidłowych ilości kalorii</u></p> <p>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 pogłębieniu się kwasicy metabolicznej i ketozy.</p> <p>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). Dożylnie podawanie płynów powinno być kontynuowane do czasu możliwości przejścia na podawanie ich doustnie.</p> <p><u>Skorygowanie zaburzeń metabolicznych</u></p> <p>Kwasica metaboliczna/ ketonowa – należy powoli wychodzić z tego stanu za pomocą stopniowego nawodnienia oraz podania wysokokalorycznych suplementów.</p> <p>Pomiar poziomu aminokwasów w surowicy co 24h – w trakcie dekompensacji metabolicznej docelowe stężenie BCAA powinno wynosić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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*. <p>*Suplementy izoleucyny i waliny: aby osiągnąć powyższe poziomy docelowe, należy dodawać izoleucynę i walinę w dawkach 20-120 mg/kg/dzień.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>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.</p> <p><u>Leczenie czynnika poprzedzającego dekomensację metaboliczną</u></p> <p>Ostra dekomensacja 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 dekomensację metaboliczną u pacjenta, ponieważ leczenie czynnika stresującego ułatwi leczenie zaburzeń metabolicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infekcje: należy podać antybiotyki w celu leczenia konkretnego zakażenia; • Operacje: zapobieganie dekomensacji 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. <p><u>Zastosowanie innej wymaganej suplementacji</u></p> <p>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 dekomensacji metabolicznej.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i></p>
<p>Konsensus ekspertów Bélangier-Quintana 2022</p> <p>Konflikt interesów: brak</p>	<p>Zalecenia hiszpańsko-portugalskie dotyczące postępowania przy hiperamonemii (również związanej z zaburzeniami cyklu mocznikowego)</p> <p>Postępowanie dietetyczne</p> <p>Postępowanie dietetyczne przy hiperamonemii powinno być zastosowane jak najszybciej. Należy zredukować spożycie białka (przy ciężkiej hiperamonemii zaleca się całkowitą eliminację białka na nie dłużej niż 48h), równie istotne jest zapewnienie odpowiedniej podaży kalorii (zalecane są bezbiałkowe suplementy diety, które muszą być dostosowane do wieku i stanu klinicznego).</p> <p>Wytyczne wskazują, że u pacjentów ze stężeniem amoniaku wynoszącym od 50 do 100 µmol/L (do 150 µmol/L u noworodków), można rozważyć leczenie wyłącznie środkami żywieniowymi.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i></p>
<p>Häberle 2019 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów</p>	<p>Hiperamonemia pierwotna (zaburzenia cyklu mocznikowego, UCD)</p> <p><u>Leczenie początkowe ostrej fazy hiperamonemii</u></p> <p>Eliminacja białka z diety, podanie glukozy dożylniej z elektrolitami i rozpoczęcie leczenia pierwszego rzutu (leczenie farmakologiczne m.in. L-argininą i benzoesanem sodu oraz podawanie karbamylglutamianu, karnityny, witaminy B12 i biotyny). Panel rekomenduje rozpoczęcie natychmiastowych działań w celu odwrócenia katabolizmu białek endogennych i promowania detoksykacji amoniakiem.</p> <p>Postępowanie dietetyczne w przypadku nagłej dekomensacji:</p> <p>W leczeniu ostrej hiperamonemii wysoce zalecane jest osiągnięcie i utrzymanie anabolizmu poprzez podawanie dużych dawek glukozy (± insuliny) z odpowiednimi elektrolitami (Na+, K+). Należy dodać tłuszcze jak najszybciej po wykluczeniu zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych. Przerwa w podawaniu białka/aminokwasów/EAA nie powinna przekraczać 24-48 h (poziom dowodów: średni, rekomendacja: o krytycznym znaczeniu).</p> <p><u>Długoterminowe postępowanie w UCDS (ang. urea cycle disorders)</u></p> <p>Celem powinno być utrzymanie stabilnej kontroli metabolicznej, aby wyeliminować przewlekłe powikłania, uzyskać normalny rozwój i wzrost. W tym celu pacjenci potrzebują kombinacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leków zwiększających usuwanie azotu, • diety niskobiałkowej, • suplementacji argininy i/lub cytruliny, • uzupełnienia niezbędnych składników odżywczych takich jak witaminy i minerały, • suplementacji aminokwasów egzogennych (EAA) u niektórych pacjentów, • awaryjnego schematu leczenia chorób współistniejących. <p><u>Suplementacja EAA</u></p> <p>Suplementacja EAA jest niezbędna, gdy tolerancja białka jest zbyt mała, aby zapewnić adekwatną ilość spożywanego EAA z naturalnej żywności. Jeśli EAA są niezbędne, rozsądne podejście polega na zapewnieniu od 20% do 30% całkowitego spożycia białka (poziom dowodów: średni, rekomendacja: o krytycznym znaczeniu)</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

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>metabolicznego w celu zrównoważenia wymagań żywieniowych zgodnie z wytycznymi FAO / WHO / UNU z 2007 r. dotyczącymi zapotrzebowania na białko i energię (jakość dowodów umiarkowana [7 z 12 ekspertów uznało za umiarkowaną, 4 z 12 za wysoką, a jeden za niską]).</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, fenylalaninę i tyrozynę, które są prekursorami neuroprzekazników serotoniny i dopaminy, których poziom może być wysoki w hiperamonemii. Egzogenne aminokwasy podaje się z posiłkami, w celu maksymalnego wykorzystania. Suplementy rozgałęzionych aminokwasów mogą być podawane jako pojedyncze aminokwasy lub jako kompletna mieszanka.</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]). <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i> Wysoki (++++) Średni (+++) Niski (++) Bardzo niski (+)</p> <p><i>Siła rekomendacji</i> – zgodnie z punktacją z głosowania podczas panelu (skala 1-9): o krytycznym znaczeniu: 9-7 istotna: 6-4 mało istotna: 3-1</p>
<p>Raina 2020 (międzynarodowe) Konflikt interesów: 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 fenylomaślan sodu) i półproduktów cyklu mocznikowego (L-argininy i L-cytruliny) w zalecanych dawkach (poziom dowodów 4C): 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:</i> system GRADE</p>

Skróty: BCKA – ketokwasy rozgałęzione (ang. branched-chain keto acids); MMA – acyduria metylomalonowa, PA – acyduria propionowa, BCAA – aminokwasy rozgałęzione (ang. branched-chain amino acid), EAA – aminokwasy egzogenne (ang. essential amino acids), MSUD – choroba syropu klonowego (ang. maple syrup urine disease), UCD – zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. urea cycle disorders); NKRT - terapia nienerkozastępcza; KRT – terapia nerkozastępcza; SERN - Southeast Regional Genetics Network; GMDI - Genetic Metabolic Dietitians International

3 Wskazanie dowodów naukowych

3.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w marcu 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Milupa Basic-P we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, hiperamonemia typu II oraz zespół hipoglikemia-hiperamonemia.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 8-10 sierpnia 2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto marzec 2019 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4311.2.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci chorujący na/ lub cierpiący z powodu:

- acyduria metylomalonowa,
- acyduria izowalerianowa,
- acyduria propionowa,
- kwasica glutarowa,
- cytrulinemia,
- deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1),
- choroba syropu klonowego,
- zespół Wolfa-Hirschhorna,
- hiperamonemia typu II,
- zespół hipoglikemia-hiperamonemia

Interwencja: Milupa Basic-P lub inna nazwa handlowa preparatu żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, który nie zawiera w swoim składzie białka.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

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, tożsame z raportem OT.4311.2.2019. Niemniej w celach poglądowych zdecydowano o przedstawieniu wyników z opisu przypadku Kowalik 2021. Włączony opis przypadku obejmuje opis ścieżki terapeutycznej kobiety z acydurią metylomalonową od momentu narodzin do 35 r.ż., włączając w to okres ciąży. Z uwagi na fakt, iż produkt Milupa Basic-P był podawany jedynie w czasie ciąży, opis wyników ograniczono do okresu ciąży.

W toku wyszukiwania publikacji w raporcie OT.4311.2.2019 nie odnaleziono żadnego badania, w którym byłby stosowany preparat „Basic-P”, jednakże odnaleziono publikacje, w których podawano gotowe preparaty bezbiałkowe o składzie zbliżonym do produktu Milupa Basic-P: Energivit (publikacja Daly 2017) i Pro-Phree (publikacja Bishop 2007):

- prospektywne badanie Daly 2017 miało na celu ocenę 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).

- badanie typu case-study Bishop 2007 (opis przypadku) dotyczyło obserwacji 7 miesięcznej dziewczynki z rozpoznaną acydurią glutarową typu I oraz z objawami makrocefalii i obustronnymi krwiami podtwardówkowymi.

3.3 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

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 ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleziono opis przypadku Kowalik 2021, gdzie był stosowany preparat Milupa Basic-P.

Odnaleziono dowody naukowe uwzględnione zarówno w niniejszym opracowaniu jak i w raporcie OT.4311.2.2019 dotyczą jedynie kilku ocenianych wskazań, tj.: acydurii glutarowej typu I, acydurii propionowej, acydurii metylomalonowej i acydurii izowalerianowej. Dla pozostałych ocenianych wskazań nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych.

Ocenę skuteczności preparatów pozbawionych białka przeprowadzono łącznie w oparciu o badanie prospektywne i 2 opisy przypadków.

3.4 Wyniki

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 zareportowano dekompensacji metabolicznej, chociaż wystąpiło nasilenie acydurii metylomalonowej do 31,1 $\mu\text{mol/L}$ w badaniu metodą suchej kropli krwi (DBS, ang. Dried Blood Spot) na 2 tygodnie przed porodem.

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.

Podsumowanie wyników analizy klinicznej na podstawie opracowania AOTMiT: OT.4311.2.2019

Daly 2017

W badaniu wzięło udział 13 pacjentów. U 6 pacjentów rozpoznano acydurię propionową, u 4 pacjentów acydurię metylomalonową, u 2 acydurię izowalerianową i acydurię glutarową typu I u 1 pacjenta. Pacjentom podawana była specjalna mieszanka niezawierająca białka przez okres 12 miesięcy, która spełniała wymagania żywieniowe dzieci powyżej 1. roku życia. 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).

Wyniki

Średnie spożycie białka pochodzenia naturalnego wynosiło 0,9 g/kg/dziennie przez 18 miesięczny okres trwania badania. 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, seleniu, 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 18 miesięcznym czasie obserwacji nastąpił istotny statystycznie wzrost poziomu cynku w osoczu, seleniu 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.

Bishop 2007

U 7 miesięcznej dziewczynki z rozpoznaną acydurią glutarową typu I oraz z objawami makrocefalii i obustronnymi krwiamiakami podtwardówkowymi po zabiegu drenażu podtwardówkowego rozpoczęto specjalistyczną dietę niskobiałkową, opierającą się na preparacie z żelazem Glutarex-1 i preparacie bezbiałkowym Pro-Phree. Dieta została uzupełniona o podawaną dożylnie karnitynę, aby zapobiec gromadzeniu się kwasu glutarowego. Pacjentka tolerowała karmienie dojelitowe. Pacjentka została wypisana ze szpitala w 6 dniu po operacji.

U pacjentki odnotowano znaczną poprawę. Podczas 11-miesięcznego okresu obserwacji obwód głowy wynoszący 51 cm nadal znajdował się powyżej 95. centyla dla wieku. Wzrost mieścił się w normach.

Nastąpiło zmniejszenie hipotonii i poprawa kontroli utrzymywania głowy. Pacjentka osiągnęła kolejne etapy rozwoju. Badanie tomografii komputerowej przeprowadzone po 11 miesiącach po zabiegu wykazało zanik krwiamiaków podtwardówkowych. Wyniki badań laboratoryjnych wykazały niski poziom kwasu glutarowego w moczu, co świadczy o dobrej kontroli dietetycznej.

Odnalezione badania sugerowały pozytywny efekt zastosowania diety pozbawionej białka na stan ogólny pacjenta z acydurią glutarową typu I (szczególnie neurologiczny – Bishop 2007) oraz na poprawę podaży składników odżywczych i mineralnych w diecie pacjentów z acyduriami organicznymi (Daly 2017), bez istotnych zmian we wzroście i masie ciała pacjentów podczas badania.

4 Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad raportem otrzymano 2 opinie ekspertów od prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej – Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej oraz od pani Małgorzaty Maćkowiak – Dyrektora Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Fenylketonurię i Choroby Rzadkie Ars Vivendi.

Prof. Jolanta Sykut-Cegielska w swojej opinii wskazała, że głównym problemem związanym z aktualnie dostępnymi opcjami leczenia jest (...) *brak rejestracji w Polsce, co znacznie utrudnia w przypadkach nowo rozpoznanych wrodzonych wad metabolizmu (wymagających szybkiego leczenia dietetycznego) wprowadzenie niezwłocznie rekomendowanego postępowania dietetycznego. Do takich sytuacji należą wszystkie z wymienionych powyżej wrodzonych wad metabolizmu. Bez zastosowania śsspż dochodzi do zespołu intoksykacji i/lub śpiączki spowodowanej hiperamonemią.* Ponadto prof. Sykut-Cegielska wskazała, że dużym problemem jest zagrożenie przerwania ciągłości stosowania śsspż – *oczekiwanie na opinie potwierdzające zasadność stosowania leku czy śsspż u pacjenta leczonego już daną terapią. Takie sytuacje już miały miejsce w przeszłości, a obecny proces opiniowania zasadności stosowania preparatu Milupa Basic-P też jest takim przykładem. Brak możliwości wyboru preparatu przy złej tolerancji danego preparatu.*

Pani profesor wskazała również, że rozwiązaniem związanym z systemem ochrony zdrowia, które poprawiłoby sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu jest *wprowadzenie ustawy prawnie regulującej zawód dietetyka. W każdym ośrodku, który zajmuje się leczeniem dietetycznym pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu bezwzględnie powinien być zatrudniony wykwalifikowany dietetyk, specjalizujący się w tego rodzaju terapii medycznej. Porady dietetyczne powinny być wpisane w koszyk świadczeń gwarantowanych i refundowane przez NFZ.*

Na pytanie o nadużycia/ niewłaściwe zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii pani prof. Jolanta Sykut-Cegielska wskazała: *nie identyfikuję przyczyny użycia preparatu Milupa Basic-P np. w zespole Wolfa-Hirschhorna, który jest chorobą genetyczną spowodowaną mikrodelecją na krótkim ramieniu chromosomu 4, więc w którym leczenie jest wyłącznie objawowe.*

Pani Dyrektora Małgorzata Maćkowiak w opinii wskazała, że *preparat Milupa Basic-P jest niezbędny w szczególności w okresie diagnostycznym, kiedy wiadomo, że należy wykluczyć białko z diety noworodka, ale wciąż nie jest ustalona ostateczna diagnoza. W późniejszym etapie leczenia preparat Basic-P stanowi istotne źródło wszystkich składników odżywczych w zbilansowanych proporcjach bez obciążenia organizmu białkiem. Skład preparatu Basic-P umożliwia jego zastosowanie we wszystkich wadach metabolizmu związanym z zaburzeniem przemian aminokwasowych. Brak leczenia lub niewystarczające leczenie wynikające z niedostępności produktu Milupa Basic-P, w wymienionych wskazaniach może prowadzić do poważnych i nieodwracalnych następstw zdrowotnych. (...) ogromne znaczenie ma też ciągłość leczenia. Dlatego zapewnienie stałej dostępności produktu jest istotne z punktu widzenia całej terapii. Pani Dyrektora proponuje zwiększenie dostępności (przyp. analityka: produktu) poprzez inną formę refundacji np. refundację apteczną.*

5 Podsumowanie

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 2022 r. poz. 463 z późn. zm.), niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.2.2019 (nr zlecenia w BIP 22/2019⁴).

Na podstawie ww. opracowania Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko nr 28/2019⁵ z dnia 15 kwietnia 2019 roku, a Prezes Agencji pozytywną rekomendację nr 25/2019⁶ z dnia 15 kwietnia 2019 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-P proszek, puszka á 400 g we wskazaniach:

- acyduria metylomalonowa,
- acyduria izowalerianowa,
- acyduria propionowa,
- kwasica glutarowa,
- cytrulinemia,
- deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1),
- choroba syropu klonowego,
- hiperamonemia typu II,
- zespół hipoglikemia-hiperamonemia.

Jednocześnie Rada Przejrzystości i Prezes Agencji uznali za niezasadne wydawanie zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Basic-P, proszek, puszka á 400 g, we wskazaniu: zespół Wolfa-Hirschhorna.

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację danych zawartych w raporcie OT.4311.2.2019 w zakresie wytycznych praktyki klinicznej oraz dowodów naukowych, przedstawiono także opinie ekspertów.

Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji klinicznych przeprowadzono w dniu 9 sierpnia 2022 r., w celu zaktualizowania informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie OT.4311.2.2019. Do opracowania włączono 7 dokumentów wytycznych: Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020 (Polska) dot. kwasicy propionowej, metylomalonowej, izowalerianowej, zaburzeń cyklu mocznikowego oraz choroby syropu klonowego), konsensus międzynarodowego zespołu ekspertów z 2021 r. (Forny 2021) dot. acydurii metylomalonowej i propionowej, wytyczne New England Consortium of Metabolic Programs 2020 (USA) oraz brytyjskie zalecenia Southeast Regional Genetics Network - Genetic Metabolic Dietitians International (SERN - GMDI) 2021 dot. choroby syropu klonowego, zalecenia hiszpańsko-portugalskiego konsensusu ekspertów Bélanger-Quintana 2022 dotyczące hiperamonemii, międzynarodowe rekomendacje Raina 2020 dotyczące postępowania w przypadku hiperamonemii u dzieci i młodzieży z zaburzeniami cyklu mocznikowego: otrzymujących terapię nerkozastępczą i nienerkozastępczą oraz wytyczne europejskie Häberle 2019 dot. zaburzeń cyklu mocznikowego (hiperamonemii pierwotnej), cytrulinemii typu I, deficytu OTC i CPS1. Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do acydurii glutarowej, zespołu Wolfa-Hirschhorna i zespołu hipoglikemia-hiperamonemia.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają przestrzegania diety niskobiałkowej.

Zalecenia dotyczące acydurii organicznych zwracają uwagę m.in. na potrzebę stosowania diety ubogobiałkowej (Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020, Forny 2021) i ewentualnie suplementów aminokwasów (Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020).

W przypadku choroby syropu klonowego zaleca się wyeliminowanie z diety leucyny poprzez zaprzestanie spożywania naturalnego białka oraz zapewnienie właściwego nawodnienia oraz prawidłowej ilości kalorii za pomocą suplementów (New England Consortium of Metabolic Programs 2020, Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020, SERN-GMDI 2021).

⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5893-22-2019-zlc>

⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/022/SRP/u_15_118_190415_s_28_basic_p_import_zacz.pdf

⁶ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/022/REK/RP_25_2019_Basic-p.pdf

Wytyczne dot. zaburzeń cyklu mocznikowego zwracają uwagę m.in. na potrzebę stosowania (obok leczenia farmakologicznego) restrykcyjnej diety niskobiałkowej i ewentualnej suplementacji aminokwasów (Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020, Häberle 2019). Wytyczne Bélanger-Quintana 2022 i Raina 2020 również zwracają uwagę, że w przypadku hiperamonemii istotna jest redukcja białka w diecie i odpowiednią podaż kalorii, a w przypadku bardzo wysokiego poziomu amoniaku można rozważyć leczenie wyłącznie środkami żywieniowymi.

Ponadto wytyczne Häberle 2019 zalecają taki sam schemat leczenia zarówno w cytrulinemii typu I, deficycie OTC, jak i deficycie CPS1, w tym zaangażowanie specjalisty dietetyka metabolicznego w celu zrównoważenia wymagań żywieniowych dotyczących zapotrzebowania na białko i energię czy aminokwasy egzogenne, gdy tolerancja białka jest zbyt niska, aby zapewnić adekwatne spożycie egzogennych aminokwasów z naturalnej żywności i suplementów.

Odnalezione zalecenia w większości wskazań są spójne z informacjami przedstawionymi w raporcie OT.4311.2.2019, w poprzednim raporcie nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do deficytu CPS1, zespołu Wolfa-Hirschorna, zespołu hipoglikemia-hiperamonemia).

Wskazanie dowodów naukowych

W dniach 8-10 sierpnia 2022 r. przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach raportu z 2019 r. (OT.4311.2.2019) w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Milupa Basic-P (lub innych o zbliżonym składzie) w leczeniu: acydurii organicznych (metylomalonowej, izowalerianowej, propionowej, glutarowej), cytrulinemii, deficytu syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroby syropu klonowego, hiperamonemii typu II, zespołu hipoglikemia-hiperamonemia.

W ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleziono opis przypadku Kowalik 2021, dotyczący kobiety w ciąży z acydurią metylomalonową w wieku 31 lat stosującej preparat Milupa Basic-P. Milupa Basic-P była elementem terapii żywieniowej, która uwzględniała między innymi preparaty uzupełniające podaż białka i węglowodanów. Pacjentka była regularnie monitorowana, co pozwalało na bieżące dobieranie terapii zgodnie z potrzebami i wyrównanie metaboliczne. W czasie ciąży nie było ani klinicznych, ani biochemicznych objawów dekomensacji metabolicznej. Kobieta urodziła zdrową dziewczynkę w 38. tygodniu ciąży przez cięcie cesarskie. W okresie okołoporodowym nie zareportowano dekomensacji metabolicznej, chociaż wystąpiło nasilenie acydurii metylomalonowej do 31,1 $\mu\text{mol/L}$ w badaniu metodą suchej kropli krwi (DBS, ang. Dried Blood Spot) na 2 tygodnie przed porodem.

Autorzy badania Kowalik 2021 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.

Zdecydowano także o poglądowym przedstawieniu wyników 2 badań włączonych do raportu OT.4311.2.2019, w których podawano gotowe preparaty bezbiałkowe o składzie zbliżonym do produktu Milupa Basic-P: Energivit (publikacja Daly 2017) i Pro-Phree (publikacja Bishop 2007):

- prospektywne badanie Daly 2017 miało na celu ocenę 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);
- badanie typu case-study Bishop 2007 (opis przypadku) dotyczyło obserwacji 7 miesięcznej dziewczynki z rozpoznaną acydurią glutarową typu I oraz z objawami makrocefalii i obustronnymi krwinkami podtwardówkowymi.

Odnalezione badania sugerowały pozytywny efekt zastosowania diety pozbawionej białka na stan ogólny pacjenta z acydurią glutarową typu I (szczególnie neurologiczny – Bishop 2007) oraz na poprawę podaży składników odżywczych i mineralnych w diecie pacjentów z acyduriami organicznymi (Daly 2017), bez istotnych zmian we wzroście i masie ciała pacjentów podczas badania.

Ograniczenia: odnalezione dowody naukowe dotyczyły jedynie kilku ocenianych wskazań, tj.: acydurii glutarowej typu I, acydurii propionowej, acydurii metylomalonowej i acydurii izowalerianowej. Dla pozostałych ocenianych wskazań nie odnaleziono żadnych dowodów. Ocenę skuteczności preparatów pozbawionych białka przeprowadzono w oparciu o dowody niskiej jakości: badanie prospektywne i 2 opisy przypadków.

Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad raportem otrzymano 2 opinie ekspertów: od prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej – Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej oraz od pani Małgorzaty Maćkowiak – Dyrektora Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Fenylketonurię i Choroby Rzadkie Ars Vivendi.

Prof. Jolanta Sykut-Cegielska w swojej opinii wskazała na zagrożenia związane z brakiem stosowania śsspż, w tym ryzyko zespołu intoksykacji i/lub śpiączki spowodowanej hiperamonemią, jednocześnie podkreślając zagrożenie przerwania ciągłości stosowania śsspż związane z oczekiwaniem *na opinie potwierdzające zasadność stosowania leku czy śsspż u pacjenta leczonego już daną terapią. Takie sytuacje już miały miejsce w przeszłości, a obecny proces opiniowania zasadności stosowania preparatu Milupa Basic-P też jest takim przykładem. Brak możliwości wyboru preparatu przy złej tolerancji danego preparatu.*

Ekspert wypowiedziała się również negatywnie w zakresie stosowania preparatu Milupa Basic-P np. w zespole Wolfa-Hirschhorna.

Pani Dyrektor Małgorzata Maćkowiak w opinii wskazała na konieczność stosowania produktu Milupa Basic-P w okresie diagnostycznym oraz w późniejszych etapach leczenia, jako istotne bezbiałkowe źródło wszystkich składników odżywczych w zbilansowanych proporcjach. *Skład preparatu Basic-P umożliwia jego zastosowanie we wszystkich wadach metabolizmu związanym z zaburzeniem przemian aminokwasowych. Brak leczenia lub niewystarczające leczenie wynikające z niedostępności produktu Milupa Basic-P, w wymienionych w wskazaniach może prowadzić do poważnych i nieodwracalnych następstw zdrowotnych. (...) ogromne znaczenie ma też ciągłość leczenia.*

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

6 Źródła

Badania	
Bishop 2007	Bishop F. et al: Glutaric aciduria type 1 presenting as bilateral subdural hematomas mimicking nonaccidental trauma; J Neurosurg (3 Suppl Pediatrics) 106:222–226, 2007 https://thejns.org/pediatrics/view/journals/-neurosurg-pediatr/106/3/article-p222.xml (dostęp: 17.08.2022)
Daly 2017	Daly A. et al: Refining low protein modular feeds for children on low protein tube feeds with organic acidurias; Molecular Genetics and Metabolism Reports 13 (2017) 99–104; http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.08.003 (dostęp: 17.08.2022)
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 (dostęp: 17.08.2022 r.)
Rekomendacje kliniczne	
Belanger-Quintana 2022	Belanger-Quintana A. et al., Recommendations for the Diagnosis and Therapeutic Management of Hyperammonaemia in Paediatric and Adult Patients, Nutrients 2022, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9269083/ (dostęp: 17.08.2022)
Häberle 2019	Häberle J. et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision, Wiley, 2019 https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-7-32 (dostęp: 15.08.2022)
Forny 2021	Forny P, Hörster F, Ballhausen D et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic aciduria and propionic aciduria: First revision, Journal of Inherited Metabolic Disease, 2021, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jimd.12370 (dostęp: 15.08.2022)
Raina 2020	Raina R. 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. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7366888/ (dostęp: 17.08.2022)
SERN GMDI 2021	Southeast Regional Genetics Network. MSUD Nutrition Management Guidelines. SERN 2017 https://managementguidelines.net/guidelines.php (dostęp: 17.08.2022)
USA 2020	New England Consortium of Metabolic Programs, MSUD Acute Care Materials – Reviewed 2020 https://www.newenglandconsortium.org/msud (dostęp: 15.08.2022)
Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020	Albrecht P, Pituch-Zdanowska A, Bandura A. Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenia dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych. 2020 https://www.dietywpediatrii.pl/ (dostęp: 15.08.2022)
Pozostałe publikacje	
Raport AOTMiT OT.4311.2.2019 Milupa basic-p	Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, Basic-P we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia, 11.04.2019
Rekomendacja nr 25/2019	Rekomendacja nr 25/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-p we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia
Stanowisko RP nr28/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Basic-p we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia

7 Załączniki

7.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Embase – data wyszukiwania: 08.08.2022 r.

L. p.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	basic p.ab,kw,ti.	52
2	basic-p.ab,kw,ti.	52
3	protein restriction/	8569
4	(diet protein restricted or protein restricted diet or diet giovanetti or giovanetti diet or diet poor protein or poor protein diet or protein poor diet or diet protein poor or diet borst or borst diet or hypoprotein diet or diet hypoprotein or protein free diet or protein diet free or diet protein free or diet free protein or low protein diet or protein low diet or diet protein low or diet low protein or diets protein restricted or protein restricted diets or diets giovanetti or giovanetti diets or diets poor protein or poor protein diets or protein poor diets or diets protein poor or diets borst or borst diets or hypoprotein diets or diets hypoprotein or protein free diets or protein diets free or diets protein free or diets free protein or low protein diets or protein low diets or diets low protein).ab,kw,ti.	6622
5	1 or 2 or 3 or 4	11526
6	(methylmalonic acidemia or methylmalonic aciduria or acidemia methylmalonic or aciduria methylmalonic or methylmalonic acidemias or methylmalonic acidurias or acidemias methylmalonic or acidurias methylmalonic or MMA due to MCM Deficiency or MMA due to MCM Deficiencies or methylmalonic acidaemia or acidaemia methylmalonic or methylmalonic acidaemias or acidaemias methylmalonic).ab,kw,ti.	2240
7	5 and 6	186
8	limit 7 to (embase and yr="2019 -Current")	20
9	(Isovaleric acidemia or Acidemia isovaleric or Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiency or Isovaleryl CoA carboxylase deficiency or Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiency or Isovaleric acid CoA carboxylase deficiency or Isovaleric acidemias or Acidemias isovaleric or Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiencies or Isovaleryl CoA carboxylase deficiencies or Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiencies or Isovaleric acid CoA carboxylase deficiencies or Isovaleric acidaemia or Acidaemia isovaleric or Isovaleric acidaemias or Acidaemias isovaleric).ab,kw,ti.	364
10	5 and 9	34
11	limit 10 to (embase and yr="2019 -Current")	4
12	propionic acidemia/	1311
13	(Acidemia Propionic or Propionic acidemia or Aciduria Propionic or Propionic aciduria or Acidemias Propionic or Propionic acidemias or Acidurias Propionic or Propionic acidurias or Ketotic Glycinemia or Ketotic Glycinemias or Glycinemia Ketotic or Glycinemias Ketotic or Hyperglycinemia With Ketoacidosis or PCC Deficiency or PCC Deficiencies or Deficiencies PCC or Deficiency PCC or Propionicacidemia or Propionicacidemias or Propionyl CoA Carboxylase Deficiency or Propionyl CoA Carboxylase Deficiencies or Carboxylase Deficiencies Propionyl CoA or Carboxylase Deficiency Propionyl CoA or Deficiencies Propionyl CoA Carboxylase or Deficiency Propionyl CoA Carboxylase or Propionicaciduria or Propionicacidurias or Ketotic Hyperglycinemia or Ketotic Hyperglycinemias or Hyperglycinemia Ketotic or Hyperglycinemias Ketotic or Acidaemia Propionic or Propionic acidaemia or Acidaemias Propionic or Propionic acidaemias or Propionicacidaemia or Propionicacidaemias or mckusick 23205 or mckusick 23200 or propionyl coa carboxylase deficiency syndrome).ab,kw,ti.	1447
14	12 or 13	1738
15	5 and 14	172
16	limit 15 to (embase and yr="2019 -Current")	27
17	(Glutaric Aciduria or Aciduria Glutaric or Glutaric Acidemia or Acidemia Glutaric or Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency or Glutaryl-CoA Oxidase Deficiency or Glutaric Acidurias or Acidurias Glutaric or Glutaric Acidemias or Acidemias Glutaric or Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiencies or Glutaryl-CoA Oxidase Deficiencies or Glutaric Acidaemia or Acidaemia Glutaric or Glutaric Acidaemias or Acidaemias Glutaric or electron transfer flavoprotein deficiency or ETF deficiency or multiple acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency or multiple acyl coenzyme A dehydrogenation deficiency).ab,kw,ti.	1447

	Synthase Ammonia Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthase Ammonia Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthetase Ammonia Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthetase Ammonia Deficiencies OR Carbamyl Phosphate Synthase Ammonia Deficiency OR Carbamyl Phosphate Synthetase Ammonia Deficiencies OR Carbamyl Phosphate Synthetase Ammonia Deficiencies OR Carbamylphosphate Synthase Ammonia Deficiency OR Carbamylphosphate Synthetase Ammonia Deficiencies OR Ornithine Carbamoyl Phosphate Deficiency OR Ornithine Carbamoyl Phosphate Deficiencies OR Ornithine Carbamoylphosphate Deficiency OR Ornithine Carbamoylphosphate Deficiencies OR Ornithine Carbamyl Phosphate Deficiency OR Ornithine Carbamyl Phosphate Deficiencies OR Ornithine Carbamylphosphate Deficiency OR Ornithine Carbamylphosphate Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamoylphosphate Synthetase Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamoylphosphate Synthetase Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamyl Phosphate Synthetase 1 Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamyl Phosphate Synthetase Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamyl Phosphate Synthetase Deficiencies OR Carbamyl Phosphate Synthetase CPS Deficiency OR Carbamyl Phosphate Synthetase CPS Deficiencies OR Carbamyl Phosphate Synthase CPS Deficiency OR Carbamyl Phosphate Synthase CPS Deficiencies OR Carbamylphosphate Synthetase CPS Deficiency OR Carbamylphosphate Synthetase CPS Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthase CPS Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthase CPS Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthase CPS Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthase CPS Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthase CPS Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthetase CPS Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthetase CPS Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthase CPS Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthase CPS Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency, Hyperammonemia Due To OR Carbamyl Phosphate Synthetase CPS Deficiency OR CPS I Deficiency OR CPS I Deficiencies OR CPS 1 Deficiency OR CPS 1 Deficiencies OR Deficiency CPS I OR Deficiencies CPS I OR Deficiency CPS 1 OR Deficiencies CPS 1	
44	Search "Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease"[Mesh]	125
43	Search (((("Wolf-Hirschhorn Syndrome"[Mesh]) OR (Wolf Hirschhorn Syndrome OR Wolf Hirschhorn Syndromes OR Syndrome Wolf Hirschhorn OR Syndromes Wolf Hirschhorn OR Wolf Syndrome OR Wolf Syndromes OR Syndrome Wolf OR Syndromes Wolf OR Pitt Syndrome OR Pitt Syndromes OR Syndrome Pitt OR Syndromes Pitt Pitt Rogers Danks Syndrome OR Pitt Rogers Danks Syndromes OR Syndrome Pitt Rogers Danks OR Syndromes Pitt Rogers Danks OR Partial Monosomy 4p OR 4p Syndrome OR Syndrome 4p OR 4p Syndromes OR Syndromes 4p OR Chromosome 4p Monosomy OR 4p Deletion Syndrome OR 4p Deletion Syndromes OR Syndrome 4p deletion OR Syndromes 4p deletion OR Chromosome 4p Deletion Syndrome OR Chromosome 4p Deletion Syndromes OR 4p Syndrome Chromosome OR 4p Syndromes Chromosome OR Chromosome 4p Syndrome OR Chromosome 4p Syndromes OR Syndrome Chromosome 4p OR Syndromes Chromosome 4p OR Mental Retardation, Unusual Facies, And Intrauterine Growth Retardation OR wolf hirschhorn chromosome region))) 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\$)) AND (2019:2022[pat]))	27
42	Search (((("Wolf-Hirschhorn Syndrome"[Mesh]) OR (Wolf Hirschhorn Syndrome OR Wolf Hirschhorn Syndromes OR Syndrome Wolf Hirschhorn OR Syndromes Wolf Hirschhorn OR Wolf Syndrome OR Wolf Syndromes OR Syndrome Wolf OR Syndromes Wolf OR Pitt Syndrome OR Pitt Syndromes OR Syndrome Pitt OR Syndromes Pitt Pitt Rogers Danks Syndrome OR Pitt Rogers Danks Syndromes OR Syndrome Pitt Rogers Danks OR Syndromes Pitt Rogers Danks OR Partial Monosomy 4p OR 4p Syndrome OR Syndrome 4p OR 4p Syndromes OR Syndromes 4p OR Chromosome 4p Monosomy OR 4p Deletion Syndrome OR 4p Deletion Syndromes OR Syndrome 4p deletion OR Syndromes 4p deletion OR Chromosome 4p Deletion Syndrome OR Chromosome 4p Deletion Syndromes OR 4p Syndrome Chromosome OR 4p Syndromes Chromosome OR Chromosome 4p Syndrome OR Chromosome 4p Syndromes OR Syndrome Chromosome 4p OR Syndromes Chromosome 4p OR Mental Retardation, Unusual Facies, And Intrauterine Growth Retardation OR wolf hirschhorn chromosome region))) 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\$))	76
41	Search (("Wolf-Hirschhorn Syndrome"[Mesh]) OR (Wolf Hirschhorn Syndrome OR Wolf Hirschhorn Syndromes OR Syndrome Wolf Hirschhorn OR Syndromes Wolf Hirschhorn OR Wolf Syndrome OR Wolf Syndromes OR Syndrome Wolf OR Syndromes Wolf OR Pitt Syndrome OR Pitt Syndromes OR Syndrome Pitt OR Syndromes Pitt Pitt Rogers Danks Syndrome OR Pitt Rogers Danks Syndromes OR Syndrome Pitt Rogers Danks OR Syndromes Pitt Rogers Danks OR Partial Monosomy 4p OR 4p Syndrome OR Syndrome 4p OR 4p Syndromes OR Syndromes 4p OR Chromosome 4p Monosomy OR 4p Deletion Syndrome OR 4p Deletion Syndromes OR Syndrome 4p deletion OR Syndromes 4p deletion OR Chromosome 4p Deletion Syndrome OR Chromosome 4p Deletion Syndromes OR 4p Syndrome Chromosome OR 4p Syndromes Chromosome OR Chromosome 4p Syndrome OR Chromosome 4p Syndromes OR Syndrome Chromosome 4p OR Syndromes Chromosome 4p OR Mental Retardation, Unusual Facies, And Intrauterine Growth Retardation OR wolf hirschhorn chromosome region)	10 105
40	Search Wolf Hirschhorn Syndrome OR Wolf Hirschhorn Syndromes OR Syndrome Wolf Hirschhorn OR Syndromes Wolf Hirschhorn OR Wolf Syndrome OR Wolf Syndromes OR Syndrome Wolf OR Syndromes Wolf OR Pitt Syndrome OR Pitt Syndromes OR Syndrome Pitt OR Syndromes Pitt Pitt Rogers Danks Syndrome OR Pitt Rogers Danks Syndromes OR Syndrome Pitt Rogers Danks OR Syndromes Pitt Rogers Danks OR Partial Monosomy 4p OR 4p Syndrome OR Syndrome 4p OR 4p Syndromes OR Syndromes	10 105

20	Search Glutaric Aciduria OR Aciduria Glutaric OR Glutaric Acidemia OR Acidemia Glutaric OR Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency OR Glutaryl-CoA Oxidase Deficiency OR Glutaric Acidurias OR Acidurias Glutaric OR Glutaric Acidemias OR Acidemias Glutaric OR Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiencies OR Glutaryl-CoA Oxidase Deficiencies OR Glutaric Acidaemia OR Acidaemia Glutaric OR Glutaric Acidemias OR Acidaemias Glutaric OR electron transfer flavoprotein deficiency OR ETF deficiency OR multiple acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency OR multiple acyl coenzyme A dehydrogenation deficiency	4550
19	Search "Glutaric Acidemia I" [Supplementary Concept] OR "Glutaric aciduria 2" [Supplementary Concept] OR "Glutaric Aciduria III" [Supplementary Concept]	202
18	Search (((("Propionic Acidemia"[Mesh]) OR (Acidemia Propionic OR Propionic acidemia OR Aciduria Propionic OR Propionic aciduria OR Acidemias Propionic OR Propionic acidemias OR Acidurias Propionic OR Propionic acidurias OR Ketotic Glycinemia OR Ketotic Glycinemias OR Glycinemia Ketotic OR Glycinemias Ketotic OR Hyperglycinemia With Ketoacidosis And Leukopenia OR PCC Deficiency OR PCC Deficiencies OR Deficiencies PCC OR Deficiency PCC OR Propionicacidemia OR Propionicacidemias OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiency OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiencies OR Carboxylase Deficiencies Propionyl CoA OR Carboxylase Deficiency Propionyl CoA OR Deficiencies Propionyl CoA Carboxylase OR Deficiency Propionyl CoA Carboxylase OR Propionicaciduria OR Propionicacidurias OR Ketotic Hyperglycinemia OR Ketotic Hyperglycinemias OR Hyperglycinemia Ketotic OR Hyperglycinemias Ketotic OR Acidaemia Propionic or Propionic acidaemia or Acidaemias Propionic or Propionic acidaemias or Propionicacidaemia or Propionicacidaemias or mckusick 23205 or mckusick 23200 or propionyl coa carboxylase deficiency syndrome))) 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)) AND (2019:2022[pdat])	13
17	Search (((("Propionic Acidemia"[Mesh]) OR (Acidemia Propionic OR Propionic acidemia OR Aciduria Propionic OR Propionic aciduria OR Acidemias Propionic OR Propionic acidemias OR Acidurias Propionic OR Propionic acidurias OR Ketotic Glycinemia OR Ketotic Glycinemias OR Glycinemia Ketotic OR Glycinemias Ketotic OR Hyperglycinemia With Ketoacidosis And Leukopenia OR PCC Deficiency OR PCC Deficiencies OR Deficiencies PCC OR Deficiency PCC OR Propionicacidemia OR Propionicacidemias OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiency OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiencies OR Carboxylase Deficiencies Propionyl CoA OR Carboxylase Deficiency Propionyl CoA OR Deficiencies Propionyl CoA Carboxylase OR Deficiency Propionyl CoA Carboxylase OR Propionicaciduria OR Propionicacidurias OR Ketotic Hyperglycinemia OR Ketotic Hyperglycinemias OR Hyperglycinemia Ketotic OR Hyperglycinemias Ketotic OR Acidaemia Propionic or Propionic acidaemia or Acidaemias Propionic or Propionic acidaemias or Propionicacidaemia or Propionicacidaemias or mckusick 23205 or mckusick 23200 or propionyl coa carboxylase deficiency syndrome))) 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))	63
16	Search ("Propionic Acidemia"[Mesh]) OR (Acidemia Propionic OR Propionic acidemia OR Aciduria Propionic OR Propionic aciduria OR Acidemias Propionic OR Propionic acidemias OR Acidurias Propionic OR Propionic acidurias OR Ketotic Glycinemia OR Ketotic Glycinemias OR Glycinemia Ketotic OR Glycinemias Ketotic OR Hyperglycinemia With Ketoacidosis And Leukopenia OR PCC Deficiency OR PCC Deficiencies OR Deficiencies PCC OR Deficiency PCC OR Propionicacidemia OR Propionicacidemias OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiency OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiencies OR Carboxylase Deficiencies Propionyl CoA OR Carboxylase Deficiency Propionyl CoA OR Deficiencies Propionyl CoA Carboxylase OR Deficiency Propionyl CoA Carboxylase OR Propionicaciduria OR Propionicacidurias OR Ketotic Hyperglycinemia OR Ketotic Hyperglycinemias OR Hyperglycinemia Ketotic OR Hyperglycinemias Ketotic OR Acidaemia Propionic or Propionic acidaemia or Acidaemias Propionic or Propionic acidaemias or Propionicacidaemia or Propionicacidaemias or mckusick 23205 or mckusick 23200 or propionyl coa carboxylase deficiency syndrome)	1 605
15	Search Acidemia Propionic OR Propionic acidemia OR Aciduria Propionic OR Propionic aciduria OR Acidemias Propionic OR Propionic acidemias OR Acidurias Propionic OR Propionic acidurias OR Ketotic Glycinemia OR Ketotic Glycinemias OR Glycinemia Ketotic OR Glycinemias Ketotic OR Hyperglycinemia With Ketoacidosis And Leukopenia OR PCC Deficiency OR PCC Deficiencies OR Deficiencies PCC OR Deficiency PCC OR Propionicacidemia OR Propionicacidemias OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiency OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiencies OR Carboxylase Deficiencies Propionyl CoA OR Carboxylase Deficiency Propionyl CoA OR Deficiencies Propionyl CoA Carboxylase OR Deficiency Propionyl CoA Carboxylase OR Propionicaciduria OR Propionicacidurias OR Ketotic Hyperglycinemia OR Ketotic Hyperglycinemias OR Hyperglycinemia Ketotic OR Hyperglycinemias Ketotic OR Acidaemia Propionic or Propionic acidaemia or Acidaemias Propionic or Propionic acidaemias or Propionicacidaemia or Propionicacidaemias or mckusick 23205 or mckusick 23200 or propionyl coa carboxylase deficiency syndrome	1 605
14	Search "Propionic Acidemia"[Mesh]	275
13	Search (((("Acidemia, isovaleric" [Supplementary Concept]) OR (Isovaleric acidemia OR Acidemia isovaleric OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiency OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiency OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiency OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiency OR Isovaleric acidemias OR Acidemias isovaleric OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiencies OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiencies OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiencies OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiencies OR Isovaleric acidaemia OR Acidaemia isovaleric OR Isovaleric acidaemias OR Acidaemias isovaleric))) 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))AND (2019:2022[pdat])	2

12	Search (((("Acidemia, isovaleric" [Supplementary Concept]) OR (Isovaleric acidemia OR Acidemia isovaleric OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiency OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiency OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiency OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiency OR Isovaleric acidemias OR Acidemias isovaleric OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiencies OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiencies OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiencies OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiencies OR Isovaleric acidemia OR Acidaemia isovaleric OR Isovaleric acidemias OR Acidaemias isovaleric))) 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 diet low protein OR diet protein free OR diet protein free OR diet protein restricted OR diet protein restricted OR Basic\$))	18
11	Search ("Acidemia, isovaleric" [Supplementary Concept]) OR (Isovaleric acidemia OR Acidemia isovaleric OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiency OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiency OR Isovaleric acidemias OR Acidemias isovaleric OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiencies OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiencies OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiencies OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiencies OR Isovaleric acidemia OR Acidaemia isovaleric OR Isovaleric acidemias OR Acidaemias isovaleric)	362
10	Search Isovaleric acidemia OR Acidemia isovaleric OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiency OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiency OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiency OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiency OR Isovaleric acidemias OR Acidemias isovaleric OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiencies OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiencies OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiencies OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiencies OR Isovaleric acidemia OR Acidaemia isovaleric OR Isovaleric acidemias OR Acidaemias isovaleric	362
9	Search "Acidemia, isovaleric" [Supplementary Concept]	50
8	Search (((("Methylmalonic Aciduria due to Methylmalonyl-CoA Mutase Deficiency" [Supplementary Concept] OR "Methylmalonic acidemia" [Supplementary Concept])) OR (methylmalonic acidemia OR methylmalonic aciduria OR acidemia methylmalonic OR aciduria methylmalonic OR methylmalonic acidemias OR methylmalonic acidurias OR acidemias methylmalonic OR acidurias methylmalonic OR MMA due to MCM Deficiency OR MMA due to MCM Deficiencies OR methylmalonic acidemia OR acidaemia methylmalonic OR methylmalonic acidemias OR acidaemias methylmalonic))) 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 diet low protein OR diet protein free OR diet protein free OR diet protein restricted OR diet protein restricted OR Basic\$)) AND (2019:2022[pdat]))	12
7	Search (((("Methylmalonic Aciduria due to Methylmalonyl-CoA Mutase Deficiency" [Supplementary Concept] OR "Methylmalonic acidemia" [Supplementary Concept])) OR (methylmalonic acidemia OR methylmalonic aciduria OR acidemia methylmalonic OR aciduria methylmalonic OR methylmalonic acidemias OR methylmalonic acidurias OR acidemias methylmalonic OR acidurias methylmalonic OR MMA due to MCM Deficiency OR MMA due to MCM Deficiencies OR methylmalonic acidemia OR acidaemia methylmalonic OR methylmalonic acidemias OR acidaemias methylmalonic))) 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 diet low protein OR diet protein free OR diet protein free OR diet protein restricted OR diet protein restricted OR Basic\$))	78
6	Search (("Methylmalonic Aciduria due to Methylmalonyl-CoA Mutase Deficiency" [Supplementary Concept] OR "Methylmalonic acidemia" [Supplementary Concept])) OR (methylmalonic acidemia OR methylmalonic aciduria OR acidemia methylmalonic OR aciduria methylmalonic OR methylmalonic acidemias OR methylmalonic acidurias OR acidemias methylmalonic OR acidurias methylmalonic OR MMA due to MCM Deficiency OR MMA due to MCM Deficiencies OR methylmalonic acidemia OR acidaemia methylmalonic OR methylmalonic acidemias OR acidaemias methylmalonic)	1 633
5	Search methylmalonic acidemia OR methylmalonic aciduria OR acidemia methylmalonic OR aciduria methylmalonic OR methylmalonic acidemias OR methylmalonic acidurias OR acidemias methylmalonic OR acidurias methylmalonic OR MMA due to MCM Deficiency OR MMA due to MCM Deficiencies OR methylmalonic acidemia OR acidaemia methylmalonic OR methylmalonic acidemias OR acidaemias methylmalonic	1 633
4	Search "Methylmalonic Aciduria due to Methylmalonyl-CoA Mutase Deficiency" [Supplementary Concept] OR "Methylmalonic acidemia" [Supplementary Concept]	341
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 diet low protein OR diet protein free OR diet protein free OR diet protein restricted OR diet protein restricted OR Basic\$))	131 241
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 diet low protein OR diet protein free OR diet protein free OR diet protein restricted OR diet protein restricted OR Basic\$	131 241
1	Search "Diet, Protein-Restricted"[Mesh]	3 191

9 Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – data wyszukiwania: 10.08.2022 r.

L.p	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Diet, Protein-Restricted] explode all trees	233
#2	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	7 380
#3	#1 or #2	7 380
#4	methylmalonic acidemia OR methylmalonic aciduria OR acidemia methylmalonic OR aciduria methylmalonic OR methylmalonic acidemias OR methylmalonic acidurias OR acidemias methylmalonic OR acidurias methylmalonic OR MMA due to MCM Deficiency OR MMA due to MCM Deficiencies OR methylmalonic acidaemia OR acidaemia methylmalonic OR methylmalonic acidaemias OR acidaemias methylmalonic	21
#5	#3 AND #4 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Sep 2022	2
#6	Isovaleric acidemia OR Acidemia isovaleric OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiency OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiency OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiency OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiency OR Isovaleric acidemias OR Acidemias isovaleric OR Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiencies OR Isovaleryl CoA carboxylase deficiencies OR Isovaleric Acid CoA Dehydrogenase Deficiencies OR Isovaleric acid CoA carboxylase deficiencies OR Isovaleric acidaemia OR Acidaemia isovaleric OR Isovaleric acidaemias OR Acidaemias isovaleric	1
#7	#3 AND #6 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Sep 2022	0
#8	MeSH descriptor: [Propionic Acidemia] explode all trees	7
#9	(Acidemia Propionic OR Propionic acidemia OR Aciduria Propionic OR Propionic aciduria OR Acidemias Propionic OR Propionic acidemias OR Acidurias Propionic OR Propionic acidurias OR Ketotic Glycinemia OR Ketotic Glycinemias OR Glycinemia Ketotic OR Glycinemias Ketotic OR Hyperglycinemia With Ketoacidosis And Leukopenia OR PCC Deficiency OR PCC Deficiencies OR Deficiencies PCC OR Deficiency PCC OR Propionicacidemia OR Propionicacidemias OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiency OR Propionyl CoA Carboxylase Deficiencies OR Carboxylase Deficiencies Propionyl CoA OR Carboxylase Deficiency Propionyl CoA OR Deficiencies Propionyl CoA Carboxylase OR Deficiency Propionyl CoA Carboxylase OR Propionicaciduria OR Propionicacidurias OR Ketotic Hyperglycinemia OR Ketotic Hyperglycinemias OR Hyperglycinemia Ketotic OR Hyperglycinemias Ketotic OR Acidaemia Propionic or Acidaemias Propionic or Propionic acidaemias or Propionicacidaemia or Propionicacidaemias or mckusick 23205 or mckusick 23200 or propionyl coa carboxylase deficiency syndrome) (Word variations have been searched)	72
#10	#8 or #9	72
#11	#3 and #10 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Sep 2022	4
#12	Glutaric Aciduria OR Aciduria Glutaric OR Glutaric Acidemia OR Acidemia Glutaric OR Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency OR Glutaryl-CoA Oxidase Deficiency OR Glutaric Acidurias OR Acidurias Glutaric OR Glutaric Acidemias OR Acidemias Glutaric OR Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiencies OR Glutaryl-CoA Oxidase Deficiencies OR Glutaric Acidaemia OR Acidaemia Glutaric OR Glutaric Acidaemias OR Acidaemias Glutaric OR electron transfer flavoprotein deficiency OR ETF deficiency OR multiple acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency OR multiple acyl coenzyme A dehydrogenation deficiency	7
#13	#3 AND #12 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Sep 2022	0
#14	MeSH descriptor: [Citrullinemia] explode all trees	1
#15	(citrullinemia OR Citrullinemias OR citrullinaemia OR Citrullinaemias OR ASS Deficiency OR ASS Deficiencies OR Deficiencies ASS OR Deficiency ASS OR Citrullinuria OR Citrullinurias OR Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency OR Argininosuccinic Acid Synthase Deficiency OR Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiencies OR Argininosuccinic Acid Synthase Deficiencies OR Argininosuccinic Synthetase Deficiency OR Argininosuccinic Synthetase Deficiencies OR Argininosuccinate Acid Synthetase Deficiency OR Argininosuccinate Acid Synthase Deficiency OR Argininosuccinate Acid Synthetase Deficiencies OR Argininosuccinate Acid Synthase Deficiencies OR Argininosuccinate Synthetase Deficiency OR Argininosuccinate Synthetase Deficiencies OR Deficiency Argininosuccinate Synthetase OR Deficiency Argininosuccinate Synthase OR Deficiencies Argininosuccinate Synthetase OR Deficiencies Argininosuccinate Synthase OR Deficiency Argininosuccinic	35

L.p	Kwerenda	Liczba rekordów
#25	#3 AND #24 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Sep 2022	2
#26	MeSH descriptor: [Wolf-Hirschhorn Syndrome] explode all trees	0
#27	(Wolf Hirschhorn Syndrome OR Wolf Hirschhorn Syndromes OR Syndrome Wolf Hirschhorn OR Syndromes Wolf Hirschhorn OR Wolf Syndrome OR Wolf Syndromes OR Syndrome Wolf OR Syndromes Wolf OR Pitt Syndrome OR Pitt Syndromes OR Syndrome Pitt OR Syndromes Pitt Pitt Rogers Danks Syndrome OR Pitt Rogers Danks Syndromes OR Syndrome Pitt Rogers Danks OR Syndromes Pitt Rogers Danks OR Partial Monosomy 4p OR 4p Syndrome OR Syndrome 4p OR 4p Syndromes OR Syndromes 4p OR Chromosome 4p Monosomy OR 4p Deletion Syndrome OR 4p Deletion Syndromes OR Syndrome 4p deletion OR Syndromes 4p deletion OR Chromosome 4p Deletion Syndrome OR Chromosome 4p Deletion Syndromes OR 4p Syndrome Chromosome OR 4p Syndromes Chromosome OR Chromosome 4p Syndrome OR Chromosome 4p Syndromes OR Syndrome Chromosome 4p OR Syndromes Chromosome 4p OR Mental Retardation, Unusual Facies, And Intrauterine Growth Retardation OR wolf hirschhorn chromosome region) (Word variations have been searched)	380
#28	#26 OR #27	380
#29	#3 AND #28 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Sep 2022	3
#30	MeSH descriptor: [Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease] explode all trees	1
#31	(Carbamoyl Popsphate Synthase I Deficiency OR Carbamoyl Popsphate Synthase I Deficiencies OR Carbamoyl Popsphate Synthase Deficiency OR Carbamoyl Popsphate Synthase Deficiencies OR Carbamoyl Popsphate Synthetase I Deficiency OR Carbamoyl Popsphate Synthetase I Deficiencies OR Carbamoyl Popsphate Synthetase Deficiency OR Carbamoyl Popsphate Synthetase Deficiencies OR Carbamoylphopsphate Synthase I Deficiency OR Carbamoylphopsphate Synthase I Deficiencies OR Carbamoylphopsphate Synthase Deficiency OR Carbamoylphopsphate Synthase Deficiencies OR Carbamoylphopsphate Synthetase I Deficiency OR Carbamoylphopsphate Synthetase I Deficiencies OR Carbamoylphopsphate Synthetase Deficiency OR Carbamoylphopsphate Synthetase Deficiencies OR Carbamyl Popsphate Synthase I Deficiency OR Carbamyl Popsphate Synthase I Deficiencies OR Carbamyl Popsphate Synthase Deficiency OR Carbamyl Popsphate Synthase Deficiencies OR Carbamyl Popsphate Synthetase I Deficiency OR Carbamyl Popsphate Synthetase I Deficiencies OR Carbamyl Popsphate Synthetase Deficiency OR Carbamyl Popsphate Synthetase Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthase Ammonia Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthase Ammonia Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthase Ammonia Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthase Ammonia Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthetase Ammonia Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthetase Ammonia Deficiencies OR Carbamyl Phosphate Synthase Ammonia Deficiency OR Carbamyl Phosphate Synthase Ammonia Deficiencies OR Carbamyl Phosphate Synthetase Ammonia Deficiency OR Carbamyl Phosphate Synthetase Ammonia Deficiencies OR Carbamylphosphate Synthase Ammonia Deficiency OR Carbamylphosphate Synthase Ammonia Deficiencies OR Carbamylphosphate Synthetase Ammonia Deficiency OR Ornithine Carbamoyl Phosphate Deficiency OR Ornithine Carbamoyl Phosphate Deficiencies OR Ornithine Carbamyl Phosphate Deficiency OR Ornithine Carbamyl Phosphate Deficiencies OR Ornithine Carbamylphosphate Deficiency OR Ornithine Carbamylphosphate Deficiencies OR Ornithine Carbamyl Phosphate Deficiency OR Ornithine Carbamyl Phosphate Deficiencies OR Ornithine Carbamylphosphate Deficiency OR Ornithine Carbamylphosphate Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamoylphosphate Synthetase Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamoylphosphate Synthetase Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamyl Phosphate Synthetase 1 Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamyl Phosphate Synthetase Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamyl Phosphate Synthetase Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamyl Phosphate Synthetase CPS Deficiency OR Carbamyl Phosphate Synthetase CPS Deficiencies OR Carbamyl Phosphate Synthase CPS Deficiency OR Carbamyl Phosphate Synthase CPS Deficiencies OR Carbamylphosphate Synthetase CPS Deficiency OR Carbamylphosphate Synthetase CPS Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase CPS Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthetase CPS Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthase CPS Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthase CPS Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency, Hyperammonemia Due To OR Carbamyl Phosphate Synthetase CPS Deficiency OR CPS I Deficiency OR CPS I	29

L.p	Kwerenda	Liczba rekordów
	Deficiencies OR CPS 1 Deficiency OR CPS 1 Deficiencies OR Deficiency CPS I OR Deficiencies CPS I OR Deficiency CPS 1 OR Deficiencies CPS 1) (Word variations have been searched)	
#32	#30 OR #31	29
#33	#3 AND #32 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Sep 2022	3
#34	(Hyperinsulinism hyperammonemia syndrome OR Hyperinsulinism hyperammonemia syndromes OR syndrome Hyperinsulinism hyperammonemia OR syndromes Hyperinsulinism hyperammonemia) (Word variations have been searched)	0
#35	#3 AND #34	0