



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Milupa Basic CaD
we wskazaniu **zaburzenia przemian wapnia**
u pacjentów pediatrycznych
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.32.2023

Data ukończenia: 10.01.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 695) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 695) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 695) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AAP	American Academy of Pediatrics
ALP	fosfataza alkaliczna
AST	aminotransferaza asparaginianowa
Ca	wapń
CaSR	receptor wapniowy (ang. calcium-sensing receptor)
CMN	wrodzony nerczak mezoblastyczny (ang. congenital mesoblastic nephroma)
FBH	rodzinna łagodna hiperkalcemia
FHH	rodzinna hipokalcemia hiperkalcemiczna
GKS	glikokortykosteroidy
IIH/IHN	idiopatyczna hiperkalcemia dziecięca (ang. idiopathic infantile hypercalcemia)
IMiD	Instytut Matki i Dziecka
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NGS	sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next generation sequencin)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSHPT	ciężka nadczynność przytarczyc u noworodków (ang. neonatal severe hyperparathyroidism)
PTH	parathormon
PTHrP	peptyd strukturalnie zbliżony do parathormonu
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
SCFN	podskórna martwica tkanki tłuszczowej (ang. subcutaneous fat necrosis)
USG	badanie ultrasonograficzne
WSF	Williams Syndrome Foundation UK

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji	8
3.2.1. Dane otrzymane z MZ	8
4. Interwencja oceniana	9
4.1. Technologia oceniana – opis	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	10
5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	11
6. Wskazanie dowodów naukowych	13
6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	13
6.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	13
6.2.1. Opis badań włączonych do przeglądu	15
6.3. Ograniczenia badań i analizy	26
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 27	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	27
10.2. Ocena wpływu na wydatki płatnika publicznego	27
11. Kluczowe informacje i wnioski	29
12. Źródła.....	30
13. Załączniki.....	31
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	31

1. Podstawowe informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)</i>	30.11.2023 r.
<i>i znak pisma zlecającego</i>	PLD.45341.1247.2023.1.AD

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Milupa Basic CaD, proszek doustny, puszka 400 g, wytwórca: Nutricia we wskazaniu: zaburzenia przemian wapnia u pacjentów pediatrycznych, sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022r. poz. 2301, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

Milupa Basic CaD, proszek doustny, puszka 400 g, wytwórca: Nutricia

Do finansowania we wskazaniu:

- zaburzenia przemian wapnia u pacjentów pediatrycznych
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.11.2023 r., znak PLD.45341.1247.2023.1.AD (data wpłynięcia do AOTMiT: 30.11.2023 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ((Dz. U. z 2023 r. poz. 463) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Milupa Basic CaD, proszek doustny, puszka 400 g, wytwórca: Nutricia, sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022r. poz. 2301, z późn. zm.).

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Hiperkalcemia to stężenie wapnia całkowitego w surowicy $>10,5$ mg/dl (2,62 mmol/l). W zależności od stężenia wapnia wyróżnia się hiperkalcemię:

1. łagodną – ze stężeniem wapnia <12 mg/dl (3 mmol/l)
2. średnio nasiloną – ze stężeniem wapnia 12–14 mg/dl (3–3,5 mmol/l)
3. ciężką – ze stężeniem wapnia >14 mg/dl (3,5 mmol/dl)

Etiologia i patogeneza

1. Przedawkowanie witaminy D

Wynika ze stosowania zbyt dużych dawek witaminy D. W przypadku wystąpienia nadwrażliwości na witaminę D, co szczególnie często obserwuje się u niemowląt (dotyczy nawet 20% dzieci w 2. półroczu życia, nieco rzadziej występuje u dzieci starszych), podanie nadmiernej ilości witaminy D może spowodować groźne dla życia i zdrowia objawy hiperkalcemii: nudności, wymioty, zaburzenia łaknienia, zaparcia, odwodnienie, osłabienie, polidypsja, poliuria, zaburzenia orientacji i zaburzenia rytmu serca. Nadwrażliwość na witaminę D może być uwarunkowana polimorfizmami receptora VDR, 1α -hydroksylazy lub białek wiążących witaminę D.

2. Ciężka noworodkowa nadczynność przytarczyc (ang. neonatal severe primary hyperparathyroidism – NSHPT)

Przyczyną jest homozygotyczna mutacja inaktywująca gen receptora wapniowego (CaSR). Cechuje się ciężką hiperkalcemią od urodzenia związaną ze znaczną nadczynnością przytarczyc. Objawy kliniczne występują od pierwszych dni życia, obejmują niewydolność oddechową z powodu hipotonii i zniekształceń klatki piersiowej, niedowapnienie kości oraz liczne ich złamania. U dzieci występują skrajnie wysokie stężenia wapnia i PTH w surowicy i hipokalcemia lub zwiększona calciuria.

3. Rodzinna hiperkalcemia hipokalciiuryczna (FHH) lub rodzinna łagodna hiperkalcemia (FBH)

Przyczyną jest mutacja inaktywująca gen receptora wapniowego (CaSR), dziedziczenie autosomalne recesywne, większość pacjentów jest heterozygotami (łagodniejszy przebieg). Często rozpoznawana przypadkowo, u większości pacjentów nie występują objawy lub są one łagodne. Jednym z powikłań tej choroby może być zapalenie trzustki.

4. Idiopatyczna hiperkalcemia niemowląt (IHN) (nazwa historyczna, obecnie etiologia znana)

Przyczyną jest mutacja w genie CYP24A1 (dziedziczenie autosomalne recesywne). CYP24A1 koduje 24-hydroksylazę 25-hydroksywitaminy D, kluczowy enzym degradacji $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. U pacjentów z idiopatyczną hiperkalcemią niemowląt występuje nadmierny i długotrwały wzrost stężenia aktywnego metabolitu witaminy D, na skutek jej zaburzonego katabolizmu – brak przekształcania nadmiaru $25(\text{OH})\text{D}$ do nieaktywnego metabolitu $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ natomiast kontroluje homeostazę wapnia poprzez zwiększenie jego wchłaniania w jelitach, resorpcję kości, reabsorpcję przez nerki. Objawy nieleczonej IHN: zwapnienia tkanek miękkich, nefrokalcynoza, kamica pęcherzyka żółciowego. Hiperkalcemia utrzymuje się przez całe życie.

5. Zespół Williama i Beurena

W 95% przypadków spowodowany delecją q11.23 chromosomu 7 (wśród utraconych genów jest gen kodujący elastynę, białko wchodzące w skład włókien sprężystych znajdujących się m.in. w ścianie naczyń krwionośnych). Częstość wynosi 1/10 000–1/20 000 urodzeń, podobna u dziewczynek i chłopców. Fenotyp: twarz o charakterystycznym wyglądzie „twarzy elfa”, wydętne czoło, stosunkowo krótkie brwi, policzki obwisłe, usta szerokie z grubymi wargami. Często obserwuje się dużą szczękę, małą żuchwę i nieprawidłowo wykształcone zęby z defektem szkliwa. U prawie wszystkich osób z zespołem Williama i Beurena występują zaburzenia poznawcze. Większość chorych jest niepełnosprawna intelektualnie w stopniu lekkim lub umiarkowanym. Zwykle obserwuje się opóźnienie rozwoju psychoruchowego. Dzieci z zespołem Williama i Beurena są zwykle pogodne, towarzyskie, wykazują bardzo dużą chęć nawiązywania kontaktów, często nie potrafią wyczuć dystansu. Mówią dużo i chętnie, mają bogaty zasób słownictwa, oryginalny sposób wysławiania. Obserwuje się zwiększoną częstość wad serca i naczyń krwionośnych, a szczególnie nadzastawkowego zwężenia aorty. U niemowląt często stwierdza się zwężenie obwodowych tętnic płucnych.

6. Dysplazja przynasadowa Jansena

Jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący; występuje w okresie niemowlęcym. Charakteryzuje się występowaniem objawów nadczynności przytarczyc z nieznaczalnie małym (lub przy dolnej granicy normy) stężeniem PTH. W obrazie klinicznym dominuje skrócenie kończyn i niski wzrost.

7. Podskórna martwica tkanki tłuszczowej

Występuje u dzieci, u których doszło do łagodnego niedotlenienia po urodzeniu. W tkance podskórnej pojawiają się lite guzki, a w ciągu kilku tygodni obserwuje się hiperkalcemię z hiperkalciurią i wapnicę nerek.

Objaw kliniczny

U niemowląt i małych dzieci obserwuje się zaburzenia rozwoju (zahamowanie przyrostu masy ciała), zaparcia, wymioty, a w kolejnych latach zaburzenia napięcia mięśniowego, brak łaknienia, poliuria, polidypsja, zaburzenia sercowo-naczyniowe (nadciśnienie tętnicze). W ciężkiej hiperkalcemii dochodzi do zaburzeń świadomości, ostrej niewydolności nerek i zgonu.

Leczenie

W leczeniu hiperkalcemii stosuje się nawadnianie, fosforany, furosemid, GKS, kalcytoninę, bisfosfoniary.

Źródło: Podręcznik Pediatrii, Medycyna Praktyczna

3.2. Liczebność populacji

3.2.1. Dane otrzymane z MZ

Zgodnie ze zleceniem Ministerstwa Zdrowia produkt Fycompa sprowadzany jest z zagranicy na zasadzie importu docelowego. Zgodnie z pismem MZ PLD.45341.1247.2023.1.AD z dnia 30 listopada 2023, w okresie od 1 stycznia 2022 do 31 października 2023 r. sprowadzono produkt Milupa Basic CaD dla 5 pacjentów. Szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 10.1 niniejszego raportu.

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana – opis

Produkt Milupa Basic CaD jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W tabeli poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanym produkcie leczniczym odnalezione na stronie: <https://nutricia.pl/produkt/basic-cad> oraz w ulotce producenta w języku niemieckim: <https://static.shop-apotheke.com/pdf/beipackzettel-milupa-basic-cad-400-g-08591124-bz.pdf> (tłumaczenie własne analityków Agencji).

Tabela 1. Informacje o ocenianej technologii

Podmiot odpowiedzialny	NUTRICIA POLSKA SP. Z O.O.			
Postać farmaceutyczna i droga podania	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego, niezawierający wapnia i witaminy D. Proszek do sporządzania roztworu doustnego.			
Wskazania do stosowania	Do postępowania dietetycznego u niemowląt od urodzenia do ukończenia 1. roku życia oraz u starszych dzieci jako uzupełnienie diety.			
Dawkowanie	Całkowita dzienna ilość Milupa Basic CaD zależy od wieku, masy ciała i indywidualnych potrzeb. Milupa Basic CaD może być podawana <i>ad libitum</i> , jak konwencjonalne karmienie butelką, pod regularnym nadzorem lekarza w zakresie metabolizmu wapnia. 13 g Milupa Basic CaD (= 3 miarki) + 90 ml wody do picia = 100 ml gotowej mieszanki 1 miarka = 4,3 g Milupa Basic CaD			
Mechanizm działania	Milupa Basic CaD to specjalny pokarm o niskiej zawartości wapnia i witaminy D przeznaczony do dietetycznego leczenia zaburzeń metabolizmu wapnia (np. hiperkalcemia lub osteopetroza).			
Skład	Laktoza, rafinowane oleje roślinne, demineralizowana serwatka w proszku, białko mleka, mieszanka minerałów i pierwiastków śladowych, maltodekstryna, mieszanka witamin, syrop glukozowy, tauryna, L-karnityna, przeciwutleniający palmitynian askorbylu.			
	Tabela 2. Skład produktu Milupa Basic CaD			
		Średnia zawartość	Na 100 g produktu	Na 100 ml gotowej mieszanki
		Wartość energetyczna [kJ]	2135	278
		Wartość energetyczna [kcal]	510	66
		Białko [g]	15,0	2,0
		Węglowodany,	54,0	7,0
		w tym laktoza [g]	53,8	7,0
		Tłuszcz [g]	26,0	3,4
		w tym kwas linolowy [g]	2,8	0,4
		w tym kwas α-linolenowy [g]	0,5	0,07
	Składniki mineralne	Sód [mg]	210	27,3
		Potas [mg]	530	68,9
		Wapń [mg]	35,0	4,6
		Magnez [mg]	40,0	5,2
		Fosfor [mg]	170	22,1
		Chlor [mg]	275	35,8
	Pierwiastki śladowe	Żelazo [mg]	6,7	0,87
		Cynk [mg]	4,4	0,57
		Miedź [µg]	400	52,0
Jod [µg]		51,0	6,6	
Mangan [µg]		400	50	
Chrom [µg]		12,0	1,6	
Molibden [µg]		28,0	3,6	
Selen [µg]		12,0	1,6	
Witaminy	Witamina A [µg RE]	390	50,7	
	Witamina D₃ [µg]	< 1	< 0,1	

Witamina E [mg α-TE]	6,2	0,8
Witamina K1 [μg]	26	3,4
Tiamina [μg]	0,3	0,04
Witamina B2 [μg]	0,8	0,1
Witamina B6 [μg]	0,3	0,04
Niacyna [mg (mg NE)]	4,5 (-8)	0,59 (1,0)
Kwas foliowy [μg]	52	6,8
Biotyna [μg]	22	2,9
Witamina B12 [μg]	1	0,13
Kwas pantotenowy [mg]	2,1	0,27
Witamina C [mg]	55	7,2
Cholina [mg]	90	11,7
Inozytol [mg]	25	3,3
Karnityna [mg]	30	3,9
Tauryna [mg]	7	0,9

Osmolarność: 280 mosmol/l; 310 mosmol/kg H₂O

Źródło: <https://nutricia.pl/produkt/basic-cad> [dostęp 02.01.2024]; <https://static.shop-apotheke.com/pdf/beipackzettel-milupa-basic-cad-400-g-08591124-bz.pdf> [dostęp: 4.01.2024]

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt Milupa Basic CaD nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

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/>);
- Medline via PubMed;
- strony polskich towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością oceniane wskazania.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *Williams syndrome, hypercalcemia, osteopetrosis, primary neonatal hyperparathyroidism, disorders of calcium metabolism, guidelines, recommendation, consensus*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.01.2024 r. Odnaleziono trzy dokumenty – wytyczne American Academy of Pediatrics z 2020 roku (AAP 2020), zalecenia Williams Syndrome Foundation UK z 2017 (WSF 2017) roku oraz publikację Lietman 2010. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>AAP 2020 (American Academy of Pediatrics) Stany Zjednoczone</p>	<p>Opieka zdrowotna nad dziećmi z zespołem Williama Postępowanie w hiperkalcemii. Oznaczenie wapnia w surowicy należy wykonywać co 4–6 miesięcy do 2. roku życia, a następnie co 2 lata oraz w przypadku klinicznego podejrzenia hiperkalcemii. Należy edukować rodziców w zakresie oznak i objawów hiperkalcemii. Dzieci z zespołem Williama i normokalcemią powinny przyjmować referencyjną dzienną dawkę wapnia, a rodziców należy przestrzec, aby nie ograniczali wapnia bez nadzoru lekarza. Niemowlęta z hiperkalcemią zazwyczaj skutecznie leczą się dietą niskowapniową i zwiększonym spożyciem wody zgodnie z zaleceniami lekarskimi i żywieniowymi. nadzoru i wymagają częstszego monitorowania stężenia wapnia. W przypadku hiperkalcemii należy sprawdzić stężenie azotu mocznikowego, kreatyniny, witaminy D (25-hydroksywitaminy D i 1,25-dihydroksywitaminy D) w surowicy krwi oraz stan nienaruszonego hormonu przytarczyc.35 Należy oznaczyć stosunek wapnia do kreatyniny w losowej próbce moczu. uzyskano w momencie rozpoznania i czy występuje hiperkalcemia. W przypadku stwierdzenia hiperkalcemii należy ocenić stan nawodnienia, zmierzyć stężenie wapnia w surowicy, ocenić spożycie wapnia w diecie i wykonać USG nerek w celu oceny wapnicy nerkowej. Należy rozważyć skierowanie do nefrologa dziecięcego i/lub endokrynologa dziecięcego w celu leczenia trwałej hiperkalcemii, hiperkalcemii lub wapnicy nerek. Należy unikać preparatów multivitaminowych zawierających witaminę D we wczesnym dzieciństwie, a suplementację witaminą D należy stosować ostrożnie u starszych dzieci i dorośli.4 Około 50% osób z WS ma upośledzony stan mineralny kości, osteopenię lub osteoporozę; etiologia jest nieznana. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p>

<p>WSF 2017 <i>(Williams Syndrome Foundation UK)</i> Wielka Brytania</p>	<p>Postępowanie w zespole Williamsa – wytyczne kliniczne. Postępowanie w hiperkalcemii u dzieci w wieku 0-1 oraz 2-11 lat. Hiperkalcemię należy leczyć stopniowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dożylnie podawanie płynów w celu skorygowania odwodnienia i zwiększonej utraty moczu spowodowanej hiperkalcemią i leczeniem; • Leki moczopędne pętlowe, takie jak Frusemid, zwiększają wydalanie wapnia; • Dieta o niskiej zawartości wapnia. Między innymi zastąpienie wszystkich mieszanek mlecznych produktami o niskiej zawartości wapnia (np. Locasol [SHS International (Nutricia Advanced Medical Nutrition) Liverpool, Wielka Brytania]), o zawartości wapnia <7 mg/100 ml i bez dodatku witaminy D. Całkowite dzienne spożycie wapnia w diecie powinno być ograniczone do 50% zalecanego spożycia; • Do przygotowania mieszanek nie należy używać twardej wody bogatej w wapń ani wody mineralnej. Gotowanie wody z kranu może pomóc w zmniejszeniu zawartości wapnia; • Należy stosować kremy z filtrem przeciwsłonecznym, aby ograniczyć skórą syntezę witaminy D; • Należy unikać suplementacji witaminy D; • U niemowląt z prawidłową czynnością nerek i oporną hiperkalcemią leczenie dożylnymi bisfosfonianami (zwykle pamidronianem). U niemowląt z zaburzeniami czynności nerek należy stosować mniejsze dawki bisfosfonianów po konsultacji z nefrologiem; • Należy okresowo oznaczać poziom wapnia we krwi, fosfatazy zasadowej i hormonu przytarczyc, aż do uzyskania normalnych wartości. • Dietę wapniową należy „rozluźnić”, jeśli poziom fosfatazy zasadowej i hormonu przytarczyc zacznie rosnąć. <p>Długotrwałe ograniczenie spożycia wapnia i witaminy D może skutkować krzywicą. W przypadku wykrycia nefrokalcynozy z cechami zaburzenia czynności nerek należy zwrócić się do nefrologa. Jeśli czynność nerek jest prawidłowa, powtarzać należy badanie w odpowiednich odstępach czasu. W przypadku wykrycia nieprawidłowości strukturalnych należy przeprowadzić odpowiednie badania.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p>
<p>Lietman 2010 Stany Zjednoczone</p>	<p>Hiperkalcemia u dzieci i młodzieży. Leczenie. Ze względu na obawy dotyczące potencjalnych późnych działań niepożądanych bisfosfonianów na wzrost i rozwój układu kostnego, kalcytoninę stosuje się częściej u dzieci, ponieważ nie powoduje ona długotrwałych następstw. Sterydy glukokortykoidowe, które są skuteczną metodą leczenia hiperkalcemii związanej z nadmiarem witaminy D, są stosowane u dzieci z ostrożnością, ponieważ zaburzają liniowy wzrost i mineralizację kości. U dzieci z zespołem Williamsa lub idiopatyczną hiperkalcemią dziecięcą często występuje nieznacznie podwyższone stężenie kalcytriolu w surowicy i preparaty o niskiej zawartości wapnia u niemowląt lub dieta o obniżonej zawartości wapnia u starszych dzieci mogą wystarczyć do leczenia hiperkalcemii i/lub hiperkalcetrii, zwłaszcza gdy konieczne będzie długotrwałe leczenie. CalciloXD (Ross Laboratories, North Chicago, Illinois) to powszechnie stosowana odżywka dla niemowląt o niskiej zawartości wapnia i niezawierająca witaminy D. W miarę ustępowania hiperkalcemii CalciloXD można stopniowo mieszać ze zwykłą mieszanką lub mlekiem matki. Niemowlęta i dzieci stosujące dietę niskowapniową należy jednak uważnie obserwować pod kątem możliwego rozwoju hipokalcemii i krzywicy.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p>

Odnalezione wytyczne odnoszą się do leczenia hiperkalcemii przeważnie związanej z zespołem Williamsa. Zgodnie z informacjami przedstawionymi we wszystkich opracowaniach, postępowanie w hiperkalcemii obejmuje zastosowanie diety z niską podażą wapnia. We wszystkich wytycznych wskazuje się, że u dzieci należy zastąpić tradycyjne mleczne mieszanki produktami o niskiej zawartości wapnia i/lub bez witaminy D. Pozostałe dietetyczne rekomendacje obejmują ogólne zastosowanie diety ubogowapniowej, unikanie spożywania wody mineralnej i bogatej w wapń, a także suplementacji witaminą D.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących stosowania produktu Milupa Basic CaD we wskazaniu: zaburzenia przemian wapnia u pacjentów pediatrycznych, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.12.2023 r., z wykorzystaniem strategii, przedstawionych w zał. 13.1. niniejszego opracowania. W strategii wyszukiwania zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej populacji i interwencji. Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przeglądu Agencji

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P)	Pacjenci pediatryczni z zaburzeniami przemian wapnia	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Milupa Basic CaD lub inna nazwa handlowa preparatu żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, który nie zawiera w swoim składzie wapnia oraz witaminy D lub są one obniżone	Inna niż kryteriach włączenia.
Komparator (C)	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Punkty końcowe (O)	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT; • Badania kliniczno-kontrolne; • Przeglądy systematyczne z metaanalizą; • Opisy przypadków; 	<ul style="list-style-type: none"> • Artykuły poglądowe, opinie; • Badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii; • Badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej;
Inne	Publikacje w językach: angielskim, polskim	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje w innych językach niż te podane w kryteriach włączenia; • Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i>, bądź liniach komórkowych;

W pierwszej kolejności poszukiwano dowodów najwyższej jakości (tj. przeglądów systematycznych z metaanalizą oraz randomizowanych badań z grupą kontrolną). W przypadku ich braku dopuszczano dowody niższej jakości.

Selekcję badań wykonywało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

6.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 17 opisów przypadków spełniających kryteria włączenia do przeglądu Agencji. Niemniej do raportu włączono 15 opracowań z uwagi na fakt, iż w przypadku dwóch opisów nie było możliwe odnalezienie pełnych tekstów publikacji.

- **Barzilay 2023** – opis przypadku ciężkiej hiperkalcemii spowodowanej hiperwitaminozą wit. D u 6. miesięcznego niemowlęcia karmionego piersią – opis niespecyficznym objawów wynikających z hiperkalcemii oraz błędów w dawkowaniu wit. D;
- **Bizerea-Moga 2023** – opis przypadków fenotypu dziecięcej hiperkalcemii związanej z heterozygotycznym patogennym wariantem genów SLC34A1 i CYP24A1;
- **Sonawalla 2023** – opis przypadku rzadkiej i potencjalnie śmiertelnej hiperkalcemii u niemowlęcia;
- **Krishnasamy 2022** – opis przypadku podskórnej martwicy tkanki tłuszczowej u noworodka i leczenia ciężkiej hiperkalcemii niską dawką pamidronianu dożylnie;

- **Leunbach 2021** – opis przypadku ciężkiej nadczynności przytarczyc u noworodka skutecznie leczonego kalcymimetykami typu II;
- **Tanne 2021** – opis przypadku ciężkiej hiperkalcemii u noworodka ujawniającej wrodzony nerczak mezoblastyczny;
- **Al-Ghamdi 2021** – opis przypadku umiarkowanej hiperkalcemii u noworodka jako powikłanie rozległej podskórnej martwicy tkanki tłuszczowej;
- **Aubert-Mucca 2021** – opis przypadku ciężkiej nadczynności przytarczyc spowodowanej heterozygotyczną mutacją inaktywującą gen receptora CaSR u noworodka;
- **Tell 2020** – opis przypadku idiopatycznej hiperkalcemii dziecięcej wtórnej do mutacji CYP24A1; rzadki przypadek bez dodatkowej suplementacji witaminą D;
- **Kuranz 2018** – opis przypadku hiperkalcemii u niemowlęcia z nową mutacją genu SLC34A1;
- **Marks 2016** – opis przypadku idopatycznej hiperkalcemii dziecięcej;
- **Vyas 2016** – opis rzadkiego przypadku hiperkalcemii wywołanej brakiem ruchu u niemowlęcia;
- **Kulkarni 2014** – opis przypadku wystąpienia letargu, wielomoczu i odwodnienia u 14-dniowego noworodka, u którego stwierdzono także ciężką hiperkalcemię z nadczynnością przytarczyc;
- **Fujisawa 2013** – opis przypadku wystąpienia hiperkalcemii i hiperkalciurii u niemowlęcia, u którego wykryto również mutację AP2S1;
- **Mathias 2000** – opis przypadku wystąpienia hiperkalcemii, hiperkalciurii oraz nefrokalcynozy rdzeniowej u 4-miesięcznego niemowlęcia z rozpoznaniem zespołu Williama, u którego leczenie z zastosowaniem mieszanki o niskiej zawartości wapnia i witaminy D, spowodowało rozwój krzywicy.

6.2.1. Opis badań włączonych do przeglądu

Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Rozpoznanie	Wyniki	Leczenie	Wnioski autorów
<p>Barzilay 2023 Źródło finansowania: Brak</p>	<p>6- miesięczna pacjentka po nieumyślnym przedawkowaniu wit. D (podawanej przez matkę). U pacjentki zaobserwowano zmniejszenie masy ciała, opóźnienie rozwoju i spowolnienie wzrostu w ostatnim czasie. W rodzinie nie występowały żadne zaburzenia genetyczne ani metaboliczne. W dalszej diagnostyce wykazano obustronną nefrokalcynozę.</p>	<p>We wstępnych badaniach laboratoryjnych wykazano podwyższony poziom wapnia (potwierdzony powtórным oznaczeniem) oraz prawidłowy poziom albumin. Dodatkowe zaburzenia elektrolitowe obejmowały hiponatremię, hipochloremię, hipofosfatemię i hipermagnezemę.</p> <p>Na oddziale ratunkowym podano pacjentce roztwór soli fizjologicznej oraz zwiększono podaż płynów do 2-krotnej dawki podtrzymującej. Pacjentkę poddano konsultacji endokrynologicznej oraz częstym badaniom laboratoryjnym.</p> <p>W badaniu USG wykazano obustronną nefrokalcynozę, co zdaniem autorów oznaczało, że hiperkalcemia prawdopodobnie była przewlekła. Poziom parathormonu był obniżonym, co oznacza, że hiperkalcemia była niezależna od tego hormonu. Poziom 1-25-dihydroksy wit D. u pacjentki wynosił 534,0 pg/ml (1281,6 pmol/l) (normalny zakres, 19,9-79,3 pg/ml lub 47,76-190,32 pmol/l), a poziom 25-OH witaminy D wynosił 397,0 ng/ml (990,91 nmol/l) (normalny zakres, 30,0-80,0 ng/ml lub 74,88-199,68 nmol/l).</p> <p>Wprowadzono prednizolon i poziom wapnia u pacjentki spadł gwałtownie. Poziom magnezu, fosforu, fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy asparaginianowej (AST) i kreatyniny znormalizował się bez żadnej interwencji.</p> <p>W ramach dalszej diagnostyki rozpoznano u pacjentki guz w śródpiersiu (nerwiak śródpiersia tylnego) jednak po konsultacji onkologicznej wykluczono aby był on przyczyną hiperkalcemii.</p> <p>Podczas wizyty kontrolnej po miesiącu od wypisania stan pacjentki się poprawił – waga wzrosła, poziom wapnia i wit. D był w normie. W badaniach zaobserwowano</p>	<ul style="list-style-type: none"> Hiperhydratacja, początkowo z 1,5-krotnym podtrzymaniem (2,25 l/m2/dzień), a następnie dwukrotnym podtrzymaniem (3 l/m2 /dzień), z roztworem soli fizjologicznej D5. Płyny były stopniowo zmniejszane wraz z poprawą poziomu wapnia Diureza z furosemidem w celu eliminacji wapnia z moczem Prednizolon w dawce 1,6 mg/kg dziennie rozpoczęto w drugiej dobie hospitalizacji i kontynuowano przez 6 tygodni, stopniowo zmniejszając dawkę. W trakcie leczenia zastąpiono mleko matki preparatem o niskiej zawartości wapnia i witaminy D (Calcilo). Karmienie piersią przywrócono po kilku dniach, ale pacjentka była karmiona głównie preparatem Calcilo przez miesiąc, aż do wznowienia karmienia piersią. 	<p>Hiperkalcemia u niemowląt może objawiać się niespecyficznymi objawami, takimi jak zahamowanie wzrostu, hipotonia czy zaparcia.</p> <p>Witamina D stosowania w suplementacji występuje w wielu postaciach; zapoznanie się z instrukcją dawkowania może zmniejszyć ryzyko przypadkowego przedawkowania.</p> <p>Glikokortykoidy są skutecznym leczeniem hiperkalcemii wtórnej do hiperwitaminozy D i mogą wymagać stosowania w połączeniu z innymi metodami leczenia w ciężkiej hiperkalcemii.</p>

		utrzymującą się nefrokalcynozę, która może zwiększać ryzyko przewlekłej choroby nerek.		
Bizerea-Moga 2023 Źródło finansowania: Brak	<p>Przypadek 1: Roczny pacjent został przyjęty z powodu utraty masy ciała, problemami z karmieniem oraz z hiperechogenicznością rdzenia w badaniu USG nerek. Niemowlę karmiono piersią przez 6 tygodni i kontynuowano podawanie standardowej mieszanki mlecznej. Pacjentowi podawano witaminę D (2500 UI/dobę), wapń, żelazo i suplementy witaminy B.</p> <p>Przypadek 2: U urodzonych przedwcześnie bliźniąt płci żeńskiej wykryto przypadkowo obustronną hiperechogeniczność rdzenia nerek. Pacjentki otrzymywały specjalną formułę dla niemowląt oraz suplementy wit. D (1000 UI/dobę).</p>	<p><i>Przypadek 1:</i> Hiperkalcemia została potwierdzona w badaniach laboratoryjnych, a gazometria krwi wykazała zasadowicę metaboliczną. Poziom albumin był prawidłowy. U pacjenta zdiagnozowano ostrą chorobę nerek w stadium 2 wg KDIGO z poziomami kreatyniny i mocznika w surowicy 37 umol/L i 4,29 mmol/l (wartości prawidłowe odpowiednio 21-36 umol/l i 1,4-8,3 mmol/l). W wyniku podejrzenia niemowlęcej hiperkalcemii przeprowadzono analizę sekwencyjną 40 genów i wykryto heterozygotyczną mutację w genie CYP24A1. Ostatnia obserwacja (w wieku 3 lat) wykazała utrzymującą się obustronną nefrokalcynozę, całkowity poziom wapnia wynoszący 2,73 mmol/l, prawidłowy poziom wapnia jonowego, poziom potasu i pH krwi oraz poziom witaminy D wynoszący 42,84 ng/ml.</p> <p><i>Przypadek 2:</i> Badania laboratoryjne wykazały całkowity poziom wapnia, fosforanów i fosfatazy alkalicznej w surowicy wynoszący odpowiednio 2,93 mmol / L, 1,01 mmol / L i 1143 U / L u bliźniaka A oraz 2,81 mmol / L, 1,03 mmol / L i 1021 U / L u bliźniaka B. Poziom witaminy D wynosił odpowiednio 31,7 ng / ml u bliźniaka A i 30,1 ng / ml u bliźniaka B. U obu bliźniąt poziom PTH był obniżony (<4,6 pg/ml). Gazometria krwi wykazała zasadowicę metaboliczną. Podejrzewając IIH* u pacjentek przeprowadzono badanie genetyczne analizy sekwencyjnej 40 genów i wykryto heterozygotyczny patogenny wariant w genie SLC34A1.</p>	<p>Przypadek 1: Pacjent został poinstruowany aby utrzymywać wysokie spożycie płynów, unikać ekspozycji na witaminę D (w tym kąpiele słoneczne), jeśli to możliwe) i unikać suplementacji wapnia. Zalecono przeprowadzenie badań genetycznych dla krewnych.</p> <p>Przypadek 2: Pacjentki wypisano z suplementami potasu i specjalną formułą o niskiej zawartości wapnia i soli. Wstrzymano doustną suplementację witaminą D. Rodzicom zaproponowano konsultację genetyczną.</p>	<p>Autorzy zalecają wprowadzenie badań genetycznych dla genów SLC34A1 i CYP24A1 u pacjentów pediatrycznych z wczesną nefrokalcynozą</p> <p>Niezbędna jest długoterminowa obserwacja pacjentów z wyżej wymienionymi mutacjami z powodu obecnej przewlekłej choroby nerek</p>
Sonawalla 2023 Źródło finansowania: Brak informacji	7-miesięczne niemowlę (wcześniak) zostało przyjęte na oddział ratunkowy z powodu narastających wymiotów, braku przyrostu masy ciała pomimo stosowania preparatów dla niemowląt i optymalizacji żywienia. Niemowlę uprzednio leczone ze względu na problemy z karmieniem	W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższony poziom transaminaz i znaczną hiperkalcemię (4,47 mmol/l). Wyjściowy poziom fosforu był prawidłowy, a poziom parathormonu był obniżony. Hepatosplenomegalia została potwierdzona za pomocą	<ul style="list-style-type: none"> Zastosowano dożylnie roztwór soli fizjologicznej co częściowo poprawiło poziom wapnia w surowicy. Stosowano kolejno furosemid i kalcytoninę – również nie 	Hiperkalcemia jest rzadko występującą nieprawidłowością biochemiczną u dzieci. Rozsiane infekcje grzybicze są rzadkie u zdrowych niemowląt, a hiperkalcemia obecna u takich pacjentów to rzadki objaw więc warto rozważyć infekcję grzybiczą jako przyczynę hiperkalcemii w

	<p>doustnym. Nie obserwowano powikłań wynikających z wcześniactwa. Wywiad był również negatywny pod względem gorączek w ostatnim czasie oraz nawracających infekcji. Podczas wizyty nie stwierdzono ostrych zaburzeń i wykazano prawidłowe parametry życiowe. Badanie fizykalne wskazywało na obecność hepatosplenomegalii.</p>	<p>tomografii komputerowej; jednak przyczyna nie została ujawniona, dopóki nie wykonano biopsji wątroby z powodu utrzymującego się podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych i masywnej hepatomegalii. Biopsja wykazała ziarniniaki wątroby.</p> <p>Pacjentka została wypisana do domu po 3 tygodniach hospitalizacji po osiągnięciu odpowiedniego przyrostu masy ciała oraz normalnego i stabilnego poziomu wapnia. Poziom enzymów wątrobowych uległ poprawie, ale pozostały one podwyższone. Pacjentka wymagała ponownego przyjęcia po miesiącu z powodu nawrotu wymiotów i niskiej masy ciała. Nie odnotowano gorączki. Badania przy przyjęciu wykazały leukopenię i nawrót hiperkalcemii. Pacjentce przepisano prednizolon, jednak po 5 tygodniach leczenia prednizolonem u pacjentki wystąpiły codzienne wymioty i niewysoka gorączka. Pełna morfologia krwi wykazała pancytopenię, rozmaz obwodowy wykazał elementy grzybicze. Została przyjęta na oddział intensywnej terapii z powodu rozsianego zakażenia grzybiczego z powodu rozsianego zakażenia grzybiczego odstawiono prednizolon i rozpoczęto zmniejszanie dawki hydrokortyzonu. Pacjentka zareagowała na leczenie, hepatosplenomegalia ustąpiła, a wszystkie inne markery w surowicy uległy poprawie.</p>	<p>zaobserwowano zmiany w poziomie wapnia w surowicy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dwie dawki pamidronianu, 0,5 mg/kg każda w odstępie dwóch dni, ostatecznie przywróciły prawidłowy poziom wapnia. • Pacjentce podawano mieszankę dla niemowląt o niskiej zawartości wapnia – Calcilo XD • Pacjentka otrzymywała leczenie przeciwgrzybicze przez 9 miesięcy. 	<p>przypadku pacjenta z obecnymi ziarniniakami i hiperwitaminozą wit. D. Sterydy są dobrze znanym sposobem leczenia hiperkalcemii w chorobach ziarniniakowych. Chociaż sterydy mogą złagodzić kilka z nakładających się objawów, mogą również ujawnić infekcję grzybiczą i mieć potencjalnie śmiertelne konsekwencje. Dlatego ważne jest, aby wykluczyć zakaźną etiologię ziarniniakową przed rozpoczęciem sterydoterapii w przypadku hiperkalcemii.</p>
<p>Krishnasamy 2022 Źródło finansowania: Brak informacji</p>	<p>5- tygodniowe niemowlę z podskórną martwicą tkanki tłuszczowej (SCFN; ang. subcutaneous fat necrosis)</p>	<p>Z powodu komplikacji w czasie ciąży i obciążeń matki (cukrzyca, nosicielstwo paciorkowców z grupy B) dziecko urodziło się przez nagłe cesarskie cięcie. Badanie przedporodowe w 29 tygodniu wykryło u płodu poszerzone jelito cienkie, a po porodzie wykryto powikłanie w postaci perforacji jelita wymagającego leczenia. Zastosowano specjalną dietę. W 3. tygodniu życia zaobserwowano objawy połączone z ciężką hiperkalcemią i hipertriglicydemią, co uzasadniało rozpoznanie martwicy podskórnej tkanki tłuszczowej. Hiperkalcemia była oporna</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjent był leczony niską dawką dożylnego pamidronianu (0,2 mg/kg/dawkę). Po podaniu pojedynczej dawki dożylnego pamidronianu poziom wapnia obniżył się do 2,2-3 mmol/l i odstawiono furosemid. • Po wypisaniu ze szpitala pacjent tolerował mleko o niskiej zawartości wapnia. Podczas wizyty kontrolnej poziom wapnia utrzymywał się na stabilnym poziomie 2,5 mmol/l, a powtórne badanie ultrasonograficzne wykazało ustąpienie kamicy miedniczek 	<p>SCFN jest potencjalnie zagrażającym życiu schorzeniem ze względu na występujące w nim powikłanie jakim jest hiperkalcemia.</p> <p>Pamidronian jest bezpieczną opcją leczenia i nie wymaga długotrwałego stosowania.</p>

		<p>na leczenie za pomocą nawodnienia i dożylnie podawanego furosemidu.</p> <p>Dalsze badania wykazały odpowiednio obniżony poziom PTH z niedoborem witaminy D. Nie stwierdzono zwapnień w sercu ani czaszce, ale stwierdzono kamice miednicy, rdzenia i pęcherza moczowego.</p>	<p>nerkowych i pęcherza moczowego z utrzymującą się nefrokalcynozą rdzeniastą.</p>	
<p>Leunbach 2021 Źródło finansowania: Brak</p>	<p>11-dniowy chłopiec z hiperkalcemią spowodowaną ciężką nadczynnością przytarczyc u noworodków (ang. neonatal severe hyperparathyroidism, NSHPT) wywołaną złożoną heterozygotyczną mutacją w receptorze wapniowym (ang. calcium-sensing receptor, CaSR), leczony z powodzeniem lekiem kalcymimetycznym typu II.</p>	<p>Badania krwi wykazały łagodną kwasice oddechową, bardzo wysokie stężenie PTH wynoszące 67,4 pmol/l (zakres referencyjny (RR) 0,7-9,4), jony wapnia skorygowane pH wynoszące 3,00 mmol/l (RR 1,18-1,32) i hipofosfatemię 0,82 mmol/l (RR 1,36-2,26). Magnez wynosił 1,37 mmol/l (RR 0,50-1,10), fosfataza alkaliczna była podwyższona o 608 U/l (RR 55-425), a 25-hydroksywitamina D wynosiła 46 pmol/l (50-160).</p> <p>U pacjenta potwierdzono badaniami genetycznymi NSHPT na tle złożonej heterozygotycznej mutacji CaSR.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pacjent był leczony poprzez nawodnienie (roztwór soli fizjologicznej i glukozy) oraz podawanie pamidronianu przez 3 dni. Poziom wapnia obniżył się, ale powróciła nadczynność przytarczyc. U pacjenta zastosowano formułę ze zmniejszoną ilością wapnia. Kontynuowano leczenie pamidronianem, aż do zakończenia skuteczności leczenia, po czym zastosowano cinkalcet w niskiej dawce do uzyskania wpływu na poziom wapnia i PTH. W tym czasie powrócono do stosowania normalnej formuły (bez zmniejszonej ilości wapnia). Nigdy nie zaobserwowano klinicznie istotnej hipokalcemii u pacjenta. 	<p>NSHPT jest zagrażającym życiu stanem z hiperkalcemią, który wymaga podjęcia natychmiastowych działań w celu normalizacji stężenia wapnia.</p>
<p>Tanne 2021 Źródło finansowania: Brak</p>	<p>Pacjentka w wieku 1 mc i 5 dni z rozpoznaniem wrodzonym nerczakiem mezoblastycznym (ang. congenital mesoblastic nephroma, CMN)</p>	<p>Wstępna badania wykazały ciężką hiperkalcemię (5,52 mmol/l, zjonizowany 2,44 mmol/l) z niskim poziomem fosforu dla wieku pacjentki (1,24 mmol/l), niskim poziomem PTH (6 ng/l) i niskim poziomem 1-25OH₂-witaminy D (44 pmol/l). Poziom wapnia w moczu wynosił 2,82 mmol/l, a stosunek wapnia do kreatyniny w moczu był podwyższony i wynosił 12,82 mmol/mmol. Fosfataza alkaliczna wynosiła 201 IU/L, a fosfataza alkaliczna kości 43,5 mg/L.</p> <p>W badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono obustronną nefrokalcynozę i masę w górnym biegunie lewej nerki naciekającą prawidłową tkankę nerkową. Rezonans magnetyczny (MRI) wykazał obecność zmiany o wymiarach 6,2 x 4,7 x 5,5 cm.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Zastosowano intensywne leczenie nawadniające, furosemid, pamiron i dietę z formułą niskowapniową (aby zmniejszyć spożycie wapnia, można tymczasowo zaproponować Locasol (SHS Nutricia), mleko modyfikowane o niskiej zawartości wapnia i witaminy D, pod warunkiem ścisłej kontroli poziomu wapnia oraz poziomów PTH i ALP), co doprowadziło do szybkiej normalizacji poziomu wapnia Wykonano nefrektomię lewej nerki z zachowaniem nadnerczy. Po operacji u pacjentki wystąpił podwyższony poziom PTH przez co niezbędna była suplementacja fosforanami do czasu normalizacji PTH. W wieku 2 lat metabolizm wapnia i fosforu był prawidłowy, pacjentka 	<p>Hiperkalcemia prawdopodobnie wynikała z wydzielania PTH przez CMN. Cechy radiologiczne CMN są niespecyficzne i powinny być dokładnie analizowane podczas diagnostyki pomiędzy guzem Willmsa a złośliwym guzem rabdoidalnym nerki.</p>

			przyjmowała suplement wit. D. a funkcje nerki były prawidłowe.	
Al-Ghamdi 2021 <i>Źródło finansowania: Brak informacji</i>	10-miesięczna pacjentka z umiarkowaną hiperkalcemią noworodkową jako powikłanie rozległej SCFN	Zmiany widocznie na skórze płaców i kończyn pacjentki były charakterystyczne dla SCFN. Profil metaboliczny ujawnił hiperkalcemię z wtórną nadczynnością przytarczyc. USG nerek oraz mózgu było prawidłowe. Wprowadzono leczenie standardowe dla hiperkalcemii czyli nawodnienie i podawanie dożylnych leków moczopędnych w celu uzyskania wymuszonej diurezy wapnia. Z powodu braku poprawy rozpoczęto doustne podawanie prednizolonu w początkowej dawce 2 mg/kg dziennie i uzyskano prawidłowy poziom wapnia w ciągu 2 tygodni.	<ul style="list-style-type: none"> Wprowadzono leczenie standardowe dla hiperkalcemii czyli nawodnienie i podawanie dożylnych leków moczopędnych w celu uzyskania wymuszonej diurezy wapnia. Z powodu braku poprawy rozpoczęto doustne podawanie prednizolonu w początkowej dawce 2 mg/kg dziennie i uzyskano prawidłowy poziom wapnia w ciągu 2 tygodni. Autorzy publikacji zaznaczają, że przy wprowadzonym leczeniu hiperkalcemii dodatkowo zmienia się karmienie na mleko modyfikowane o niskiej zawartości wapnia i witaminy D w celu obniżenia stężenia wapnia we krwi. 	SCFN jest czynnikiem predysponującym do rozwoju hiperkalcemii u noworodków dlatego powinien być rozpoznawany jako powikłanie u noworodków i niemowląt narażonych na stres okołoporodowy. Ze względu na możliwość opóźnionego wystąpienia SCFN zaleca się cykliczne monitorowania stężenia wapnia w surowicy przez co najmniej 6 miesięcy po wystąpieniu SCFN. Zaleca się kontynuowanie leczenia tak długo, jak długo zmiany są klinicznie utrzymujące się, aby uniknąć możliwości nawrotu hiperkalcemii.
Aubert-Mucca 2021 <i>Źródło finansowania: Brak</i>	Noworodek urodzony z hipotonią, niewydolnością oddechową oraz widocznymi w USG klatki piersiowej złamaniami żeber wynikającymi z osteotomii (wykazanej w późniejszych badaniach) ze zdiagnozowaną później hiperkalcemią i heterozygotyczną mutacją inaktywującą gen receptora CaSR	Wstępna ocena laboratoryjna wykazała ciężką hiperkalcemię (zjonizowana kalcemia: 1,66 mmol/l) nieznacznie niski poziom fosforanów (1 mmol/l), prawidłowy poziom fosfatazy alkalicznej (387 IU/l), nieprawidłowy poziom wapnia w moczu (stosunek wapnia do kreatyniny: 0,78 mmol/l) oraz podwyższony poziom PTH (325 pg/ml). Następnie podejrzewano rozpoznanie NSHPT i potwierdzono je za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (NGS), który heterozygotyczną mutacją inaktywującą gen receptora CaSR wariantu c.554G>A p (Arg185Gln). Badania genetyczne metabolizmu wapnia wykazały ten sam patogenny wariant genu u ojca.	<ul style="list-style-type: none"> Początkowa terapia obejmowała nawodnienie, suplementację fosforanów i formułę mleka o niskiej zawartości wapnia. Hiperkalcemia nie uległa poprawie. Następnie zastosowano leczenie pamidronianem (0,5 mg/kg dożylnie w dniach 9 i 14). Po umiarkowanej odpowiedzi na pamidronian, poziom wapnia w surowicy wzrósł przy jednocześnie wysokim poziomie PTH (1671 pg/ml). Jednocześnie ze względu na chorobę płuc wywołaną złamaniami żeber pacjent przyjmował leki przeciwbólowe i tlen. Leczenie kalcymimetykami (cynakalcetem) rozpoczęto w 22. dniu w dawce 0,5 mg/kg PO dziennie i stopniowo zwiększono do 3 mg/kg w 2 dawkach. Znormalizowano poziom PTH w ciągu 25 dni, lecz stężenie wapnia w surowicy pozostało na poziomie około 3 mmol/l. 	Należy zwrócić uwagę na niespecyficzne zmiany w żebrach niemowlęcia, również w okresie przedporodowym. Należy rozważyć ocenę metabolizmu fosforu i wapnia obojga rodziców, ponieważ FHH występuje bardzo często, bezobjawowo i może to pomóc w rozpoznaniu NSHPT. Poziom witaminy D u matki odgrywa rolę w nasileniu NSHPT i powinien być uzupełniany w przypadku niedoboru. W przypadku podobnych objawów przedporodowych wykrytych u dziecka należy wykonać testy genetyczne w kierunku mutacji w genie CaSR (Arg185Gln) aby umożliwić jak najszybsze rozpoczęcie podawania cynakalcetu.
Tell 2020 <i>Źródło finansowania:</i>	10-miesięczna pacjentka z hiperkalcemią i nefrokalcyczą nasilającą się w okresie letnim. W badaniach genetycznych	Wstępne badania laboratoryjne wykazały poziom Ca skorygowany o albuminy 11,5 (7,8-11,1 mg/dl), PTH <4 (8,7-77,1	<ul style="list-style-type: none"> Rozpoczęto podawanie zredukowanej mieszanki mineralnej PM 60/40 (mleko modyfikowane o 	Nefrokalcyczoza i hiperkalcemia pacjentki nasilały się w okresie letnim, co sugeruje, że czynnikiem przyczyniającym się

<i>Brak informacji</i>	wykazano dwie mutacje missensowne w genie CYP24A1: c.1226T>C p.(Leu409Ser) i c.1186C>T p.(Arg396Trp).	pg/ml), 25-OH-witaminę D 81 (30-96 ng/ml), 1,25-OH-witaminę D 23,1 (26,1-95 pg/ml), stosunek Ca/kreatyniny w moczu 0,9 mg/ mg (<0,81), prawidłową mikromacierz chromosomów i prawidłowe testy dla czynności tarczycy. Badania wykazały zwiększony stosunek 25-OH-witaminsy D do 24,25-OH-witaminsy D wynoszący 192 (norma <25), a testy genetyczne wykazały dwie mutacje missensowne w genie CYP24A1: c.1226T>C p.(Leu409Ser) i c.1186C>T p.(Arg396Trp).Mutacja Leu409Ser wykazała niewielką aktywność 24-hydroksylazy.. Kontynuowała dietę o niskiej zawartości Ca ze stabilnym poziomem Ca skorygowanym na 10,7-10,8 (8,7-9,8 mg/dl) i znacznie poprawił się przyrost masy ciała.	niskiej zawartości żelaza). Tydzień później powtórzono badanie poziomu Ca i wzrósł on do skorygowanego Ca 14,2 (7,8-11,1 mg/dl). Pacjentka została przyjęta w celu podania płynów dożylnie i pamidronianu, a następnie przeszła na formułę o niskiej zawartości wapnia i witaminsy D (Calcilo). <ul style="list-style-type: none"> Kontynuowano dietę o niskiej zawartości wapnia i uzyskano stabilny poziom Ca wraz ze znaczną poprawą przyrostu masy ciała. 	mogła być zwiększona ekspozycja na słońce. Ten przypadek pokazuje, że poziom 1,25-OH-witaminsy D może być prawidłowy lub niski w tym stanie, szczególnie u osób z mutacją Leu409Ser, które mogą zachować częściową funkcję enzymu 24-hydroksylazy.
Kuranz 2018 <i>Źródło finansowania: Brak informacji</i>	7-miesięczne niemowlę płci żeńskiej przyjęte z powodu nefrokalcytozy i hiperkalcemii. Karmione piersią z dodatkową suplementacją wit. D. W badaniach genetycznych wykazano mutację w genie SLC34A1. Nie wykryto delecji dla genu Williama.	Pacjentka była hospitalizowana wcześniej 3 razy, początkowo przyjęta w wieku 4 m-cy do szpitala z powodu niedożywienia i wielomoczu spowodowanych hiperkalcemią, hipofosfatemią, hiponatremią i hiperkaliemią. W ramach kolejnych wizyt i diagnostyki w badaniu USG wykryto nefrokalcytozę obu nerek, a przeprowadzona analiza genetyczna wykryła mutację w genie SLC34A1.	<ul style="list-style-type: none"> W trakcie poprzednich hospitalizacji zastosowano nawadnianie dożylnie solą fizjologiczną i zaprzestano suplementacji witaminsy D. Ze względu na utrzymującą się hiperkalcemię ograniczono doustne przyjmowanie wapnia przy użyciu mieszanki dla niemowląt o niskiej zawartości wapnia/witaminsy D i dodano terapię steroidami. Pomimo zastosowania wyżej wymienionych rozwiązań poziom wapnia nie uległ normalizacji. Zastosowano fosforan sodu i potasu w celu unormowania hipofosfatemii, hipokaliemii i zasadowicy metabolicznej i hiperkalcemii po czym przerwano steroidoterapię i zastosowano niską, testową dawkę hormonu adenokortykotropowego. Po potwierdzeniu mutacji w genie SLC34A1, suplementacja potasu została wycofana, a pacjentka osiągnęła prawidłowe wartości elektrolitów, stosując jedynie suplementację fosforanów. 	Mutacje genu SCL34A1 powinny być brane pod uwagę w przypadkach hiperkalcemii z towarzyszącą hipofosfatemią, wielomoczem i polidypsją. Poprzez doustną suplementację fosforu i chlorku sodu można wyleczyć hiperkalcemię.
Marks 2016 <i>Źródło finansowania:</i>	7- miesięczne dziecko z hipotonią. W badaniach genetycznych potwierdzono	Poziom wapnia u pacjenta wynosił 19.4 mg/dL. Badanie fizykalne wykazało głęboką hipotonię bez dysmorficznych	<ul style="list-style-type: none"> Pacjent otrzymywał trzykrotnie płyny nawadniające wraz z dożylnym furosemidem w dawce 1 	Standardowe podejście w leczeniu ostrej hiperkalcemii w IIH koncentruje się na intensywnym nawadnianiu i podawaniu

<p><i>Brak</i></p>	<p>delecję trzech par zasad w eksonie 2 genu CYP24A1.</p>	<p>rysów twarzy sugerujących zespół Williamsa. Wyniki badań tarczycy były w granicach normy. USG nerek wykazało obustronną nefrokalcynozę rdzeniastą. Wykluczono standardowe elementy diagnostyki obecne przy IIH takie jak nadczynność przytarczyc, hipofosfatazja, rodzinna hiperkalcemiczną hipokalcurią, zespół Williamsa, zatrucie witaminą D, dysplazja Jansena, choroba ziarniniakową, martwica podskórna tkanki tłuszczowej i hiperkalcemia w wyniku nowotworu złośliwego. Pacjent wykazywał jedynie podwyższone stężenie peptydu strukturalnie zbliżony do parathormonu (PTHrP). U pacjenta zdiagnozowano również osteopenię. Badania genetyczne w kierunku zespołu Williamsa ujawniły homozygotyczną delecję trzech par zasad w eksonie 2 genu CYP24A1, który został wcześniej uznany jako przyczyna IIH.</p>	<p>mg/kg co 6 godzin przez 3 dni, aż do normalizacji poziomu wapnia w surowicy.</p> <ul style="list-style-type: none"> Następnie pacjent był karmiony piersią, aby zminimalizować spożycie witaminy D do czasu, gdy dostępna będzie formuła o niskiej zawartości wapnia i bez wit. D (Calcilo XD). Po zdiagnozowaniu pacjent otrzymywał od rodziny suplementy wit. D w ilości 1250 IU/dobę przez 7 dni około 5 miesiąca życia oraz kapsułki oleju z wątroby dorsza zawierające 135 IU/dobę przez 5 dni tuż przed przyjęciem do szpitala w ramach leczenia ostrej choroby wirusowej. Nie było to zalecane. 	<p>diuretyków pętlowych oraz przyjmowaniu preparatu o niskiej zawartości wapnia i witaminy D (Calcilo XD).</p>
<p>Vyas 2016 Źródło finansowania: <i>Brak</i></p>	<p>Przypadek 2 miesięcznego niemowlęcia płci żeńskiej z hiperkalcemią spowodowaną unieruchomieniem w gipsie (przez 32 dni) ze względu na przebytą rekonstrukcję struktur linii środkowej, w tym obustronną osteotomię jelita krętego, zamknięcie spojenia łonowego, labioplastykę i monsplastykę.</p>	<p>Pacjentka została przyjęta z widocznymi objawami zmęczenia, drażliwości, i problemami z przybieraniem na wadze. Badania laboratoryjne wykazały hiperkalcemię z wapniem w surowicy w ilości 14,5 mg/dl (norma: 6,9-11,0 mg/dl). Badanie kontrolne USG po zdjęciu gipsu wykazało obustronną nefrokalcynozę. Przeprowadzono diagnostykę dla charakterystycznych przyczyn hiperkalcemii. Pacjentka miała niski poziom 25-hydroksywitaminy D i 1,25-dihydroksywitaminy D. Wykluczono choroby przytarczyc oraz FHH i NSHPT, ciężką wrodzoną niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy i zatrucie witaminą A na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych. Nie wykazano również cech charakterystycznych dla zespołu Williamsa oraz innych chorób powiązanych z hiperkalcemią. Jako przyczynę hiperkalcynemii uznano</p>	<p>W ramach leczenia pacjentka otrzymała nawodnienie dożylnie oraz zmianę żywienia z karmienia piersią na preparat Calcilo XD z niską zawartością wapnia oraz bez wit. D. Pacjentka nie tolerowała formuły dlatego powrócono do karmienia piersią z jednoczesną suplementacją mieszanki Similac Sensitive (łatwostrawne mleko modyfikowane). Została wypisana ze szpitala wykazując stabilny poziom wapnia i stały przyrost masy ciała. Po wypisie jej dieta była utrzymywana z karmieniem piersią i mieszanką Similac Sensitive. W wieku 30 miesięcy nie miała żadnych nawrotu hiperkalcemii.</p>	<p>Autorzy zwracają uwagę na brak przeprowadzania badań kontrolnych dla noworodków unieruchomionych przez dłuższy czas w gipsie.</p>

		unieruchomienie spowodowane gipsem po zabiegu.		
Kulkarni 2014 <i>Źródło finansowania: Brak informacji</i>	Donoszony noworodek płci męskiej w wieku 14 dni, urodzony z małżeństwa niespokrewnionego, z letargiem, wielomoczem i odmową karmienia, bez gorączki, luźnych stolców lub wymiotów w wywiadzie.	<p>Dziecko w 14 dniu życia było odwodnione. W badaniach stwierdzono zagęszczenie krwi, ale pozostałe parametry krwi i płyn mózgowo-rdzeniowy były w normie. Hiperkalcemia, tj. poziom wapnia w surowicy - 14 mg/dl i wapń jonowy - 3,4 mmol/l, hipofosfatemia, tj. poziom fosforu w surowicy - 2,8 mg/dl i współistniejące stężenie hormonu przytarczyc (PTH) wynoszące 1046, pozwoliły na rozpoznanie NSHP. Skan radionuklidów przytarczyc był zasadniczo prawidłowy. Stężenie 25-hydroksywitaminy D3 wyniosło 16,4 ng/ml, fosfatazy zasadowej 495 IU, a w USG KUB nie stwierdzono wapnicy nerkowej. Na podstawie profilu klinicznego i biochemicznego pacjenta wysłano test genetyczny receptora wykrywającego wapń (CaSR).</p> <p>Dziecko rozpoczęło od normalnego nawodnienia solą fizjologiczną, a następnie poddano diurezie furosemidowej. Ze względu na stężenie wapnia w surowicy wynoszące 13 mg/dl po 18–24 godzinach, u dziecka włączono wlew pamidronianu w dawce 1 mg/kg/d przez 3 dni. Rozpoczęto podawanie doustnego prednizolonu w dawce 2 mg/kg/d przez 7 dni. Po 3 dniach wlewu pamidronianu stężenie wapnia w surowicy spadło i ustabilizowało się na poziomie 11 mg%. Analiza genetyczna ujawniła złożone mutacje heterozygotyczne. Dziecko otrzymywało mleko modyfikowane o niskiej zawartości wapnia, polecono mu konieczność wykonania paratyreoidektomii i okresowej kontroli stężenia wapnia w surowicy w okresie przejściowym.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sól fizjologiczna; • Furosemid; • Pamidronian, 1 mg/kg/d przez 3 dni; • Prednizolon, 2 mg/kg/d przez 7 dni; • Mleko modyfikowane o niskiej zawartości wapnia; 	<p>Autorzy zalecają rozważenie inaktywacji genu CaSR jako ważnej przyczyny hiperkalcemii u noworodków w przypadku hiperkalcemii i niemożliwych do zahamowania poziomów parathormonu z objawami klinicznymi wymienionymi powyżej. Dodatkowo rodzaj mutacji genu CaSR jest jednym z ważnych czynników prognostycznych ciężkości choroby.</p> <p>Nie odniesiono się we wnioskach autorów do stosowania diety ubogowapniowej.</p>
Fujisawa 2013 <i>Źródło finansowania: Praca ta była częściowo finansowana z grantu na badania</i>	Dziecko płci żeńskiej z Japonii urodziło się w 38 tygodniu ciąży, po niepowikłanej ciąży i porodzie. Jej wzrost przy urodzeniu wynosił 48,0 cm (± 0 SD), masa 2,7 kg ($-0,6$ SD), a obwód głowy 33 cm (± 0 SD).	W 41. dniu życia zgłoszono pacjenta do lokalnego szpitala z powodu trudności w ssaniu, zapań i słabego przyrostu masy ciała, a w 49. dniu życia został skierowany do innego szpitala z powodu hiperkalcemii stwierdzonej w rutynowym badaniu laboratoryjnym. Karmiono pacjenta mlekiem matki o średnim	<ul style="list-style-type: none"> • Początkowo: mleko matki; • Od 50 dnia życia: mleko matki + mleko modyfikowane + wlew kroplowy; • Od 59 dnia życia: mleko modyfikowane, prednizolon i elkatonina oraz wlew kroplowy; 	Niemowlęciu podano mieszankę o niskiej zawartości wapnia. Takie postępowanie nie tylko obniżyło stężenie wapnia w surowicy, ale także złagodziło objawy kliniczne związane z hiperkalcemią, takie jak słabe ssanie, umożliwiając w ten sposób nadrobienie zaległości. Co więcej, chociaż leczenie to spowodowało

<p><i>nad chorobami nieuleczalnymi przyznanego przez Ministerstwo Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej (H24-048), z grantu z Narodowego Centrum Zdrowia i Rozwoju Dziecka (23A-1) oraz z grantu na badania naukowe w obszarach innowacyjnych (22132004) Ministerstwa Edukacji, Kultury, Sportu, Nauki i Technologii.</i></p>		<p>stężeniu wapnia wynoszącym ~25 mg/dl. Badanie fizykalne wykazało, że niemowlę było nieco słabe, bez cech dysmorficznych. Wzrost dziewczynki wynosił 50,9 cm (-2,1 SD), a masa ciała 3,7 kg (-2,0 SD). Stwierdzono u niej hiperkalcemię, hiperkalciurię i niewłaściwie prawidłowe stężenie PTH, a także hipofosfatemię, wysoką aktywność fosfatazy alkalicznej, niski poziom 25-(OH)witaminy D i hipermagnezemię. Natychmiast rozpoczęto wlew dożylny 0,9% roztworu soli fizjologicznej. Ponadto, ponieważ spożycie mleka matki oceniane na podstawie zmiany masy ciała przed i po karmieniu było niewystarczające (~100 ml/kg/dzień), od 50. dnia życia dodawano standardową mieszankę mleczną o stężeniu wapnia 50 mg/dl, a następnie od 59. dnia życia była karmiona wyłącznie mlekiem modyfikowanym ze względu na stopniowy spadek produkcji mleka. Przyjmowano także prednizolon i elkatoninę (pochodną kalcytoniny) oraz wlew kroplowy. Pomimo takiego leczenia stężenie wapnia w surowicy utrzymywało się na wysokim poziomie i występowały objawy hiperkalcemii, takie jak niewystarczające ssanie (dzienne spożycie mieszanki mlecznej ~100 ml/kg/dzień) i zaparcia. Jej wzrost po przyjęciu do szpitala pozostawał ograniczony, ważyła 4,2 kg (-2,5 SD) w 72. dniu życia. Zatem w 72. dniu życia rozpoczęto podawanie mleka modyfikowanego o niskiej zawartości wapnia i stężeniu wapnia 2,6 mg/dl. W rezultacie skorygowane stężenie wapnia w surowicy stopniowo zmniejszało się do 11–12 mg/dl, a stosunek wapnia do kreatyniny w moczu również obniżył się do niskiego lub niskiego prawidłowego poziomu (<0,1). Co więcej, jej stan kliniczny szybko się poprawił, gdy przyjmowano wystarczającą dzienną dawkę mieszanki (~160 ml/kg/dzień) i przerwano wlew kroplowy. Jednakże leczenie to spowodowało znacząco wysokie wartości PTH w surowicy i fosfatazy alkalicznej. W związku z tym</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Od 72 dnia życia: mleko modyfikowane o niskiej zawartości wapnia i stężeniu wapnia 2,6 mg/dl. • Od 132 dnia życia: mieszanka (2:1) mleka modyfikowanego oraz mleka z obniżoną zawartością wapnia; 	<p>znaczny wzrost wartości PTH i fosfatazy zasadowej, modyfikacja doustnego spożycia wapnia złagodziła takie dane biochemiczne bez nawrotu objawów klinicznych. Dlatego też jako opcję terapeutyczną u niemowląt z FHH zaleca się stosowanie preparatu o niskiej zawartości wapnia z odpowiednią mieszaniną preparatów standardowych. Chociaż nie wykryto żadnej patologicznej mutacji w CaSR ani GNA11, prawdopodobnie zidentyfikowano heterozygotyczną mutację de novo (p.Arg15Leu) w AP2S1 tego pacjenta. Wczesnodziecięcy wiek tej pacjentki mógł odegrać pewną rolę w występowaniu hiperkalciurii, dlatego warto stosować mieszanki niskowapniowe u niemowląt z rodzinną hiperkalcemią hipokalciuryczną (FHH).</p>
--	--	--	--	---

		<p>zmodyfikowano ilość doustnego spożycia wapnia, mieszając mieszankę o niskiej zawartości wapnia ze standardową formułą. W związku z tym żywienie mieszanką mleka o niskiej zawartości wapnia i standardowego mleka w stosunku 2:1 zawierającego ~18 mg/dl wapnia (ilość wapnia doustnie przyjmowana: ~30 mg/kg/dzień przy przyjmowaniu ~160 ml/kg/dzień) d wzoru) utrzymywała skorygowaną wartość wapnia w surowicy ~12 mg/dl, unikając jednocześnie znacząco wysokiej wartości PTH w surowicy.</p> <p>Analiza sekwencjonowania zidentyfikowała heterozygotyczną mutację zmiany sensu (c.44G>T, p.Arg15Leu) w eksonie 2 AP2S1. Mutacji tej nie było u rodziców i starszej siostry, a analiza enzymów restrykcyjnych oraz amplifikacja specyficzna dla allelu typu dzikiego i zmutowanego pod kątem mutacji AP2S1 nie ujawniła żadnych śladów mozaikowości u rodziców.</p>		
<p>Mathias 2000 Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Wcześnieśnik płci męskiej, urodzony w 33. tygodniu i 5. dniu przez cesarskie cięcie z powodu zagrożenia płodu, 8 i 9 punktami w skali Apgar i masą urodzeniową 1015 g. W 4 tygodniu życia u niemowlęcia stwierdzono zespół Williamsa ze współtowarzyszącą hiperkalcemią, hiperkalciurią oraz nefrokalcynozą rdzeniową.</p>	<p>W 4 tygodniu życia badanie stężenia wapnia w surowicy wynosiło 10,8 mg/dl (norma 8,4–10,2 mg/dl), a wapń zjonizowany 1,43 mmol/l (norma 1,0–1,30 mmol/l). Wówczas niemowlę otrzymywało mleko matki i suplementy wielowitaminowe. W 5 tygodniu życia stężenie wapnia w surowicy wynosiło 11,7 mg/dl, a wapnia zjonizowanego 1,68 mmol/l. Zmieniono dietę na mieszankę mleczną (Calcilo XD, Ross Products Division, Columbus, Ohio, USA) zawierającą małe ilości wapnia (<50 mg/750 ml) i niezawierającą witaminy D. Dziesięć dni później stężenie wapnia w surowicy wynosiło 9,6 mg/750 ml. dl, a zawartość wapnia zjonizowanego wynosiła 1,39 mmol/l. Następnie przestawiono go na mieszankę Calcilo XD i mleka matki w stosunku 1:1, bez suplementacji witaminą D. W 3 miesiącu życia zmieniono karmienie na mieszankę mleka matki i Calcilo XD w proporcjach 1:2 z powodu utrzymującej się hiperkalcemii. W wieku około 4 miesięcy mleko matki zastąpiono zwykłym</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 5 tydzień życia: mieszanka mleczna (Calcilo XD, Ross Products Division, Columbus, Ohio, USA) zawierająca małe ilości wapnia (<50 mg/750 ml) i niezawierająca witaminy D; • 5 tydzień +/- 10 dni: mieszanka Calcilo XD i mleko matki w stosunku 1:1, bez suplementacji witaminą D; • 3 miesiąc życia: mieszanka mleka matki i Calcilo XD w proporcjach 1:2; • 4 miesiąc życia: mieszanka zwykłego mleka modyfikowanego Good Start i Calcilo XD w proporcjach 1:1; • 4 miesiąc życia +/- 2 tygodnie: mieszanka Good Start; 	<p>U pacjenta przepisanie preparatu o niskiej zawartości wapnia i witaminy D spowodowało krzywicę. Zauważono również, że formuła o niskiej zawartości wapnia i pozbawiona witaminy D normalizowała wydalanie wapnia z moczem i zmniejszyła nasilenie wapnicy nerkowej. Zaleca się, aby w leczeniu niemowląt z zespołem Williamsa i zaburzeniami metabolizmu wapnia stosować dietę z umiarkowanym ograniczeniem wapnia i witaminy D oraz z wykonaniem badania ultrasonograficznego nerek. Po wprowadzeniu diety należy ściśle monitorować skład chemiczny surowicy i moczu. Jeśli występuje hiperkalciuria, uzasadnione są dalsze badania ultrasonograficzne w celu wykrycia lub śledzenia postępu nefrokalcynozy związanej z zespołem Williamsa.</p>

		<p>mlekiem modyfikowanym (Goodstart, Carnation Nestle, Glendale, Kalifornia, USA), o zawartości wapnia preparat Goodstart o zawartości wapnia odpowiednio 315 mg/750 ml, a spożycie wapnia wzrosło poprzez zmianę schematu karmienia na mieszankę Goodstart i Calcilo XD w proporcjach 1:1. Dwa tygodnie później przepisano dziecku 100% mieszankę Goodstart, aby zwiększyć spożycie wapnia do około 100% zalecanej dawki dla wieku. W wieku 8,5 miesiąca zwiększenie zawartości wapnia w mieszance spowodowało obniżenie poziomu fosfatazy zasadowej w surowicy do normy. W tym samym czasie powróciła hiperkalcemia i wzrosło wydalanie wapnia z moczem, choć w granicach normy.</p>		
--	--	--	--	--

* IIH – idiopatyczna hiperkalcemia dziecięca (ang. Idiopathic infantile hypercalcemia); FHH – rodzinna hipokalcemia hiperkalcemiczna (ang. familial hypocalciuric hypercalcemia); NHSP – ciężka nadczynność przytarczyc u noworodków (ang. neonatal severe hyperparathyroidism); PTHrP – peptyd strukturalnie zbliżony do parathormonu;

6.3. Ograniczenia badań i analizy

Ograniczeniem analizy było odnalezienie wyłącznie badań jedynie w formie opisów przypadków. W ramach wyszukiwania odnaleziono 17 publikacji, z czego do raportu włączono 15 opracowań z uwagi na fakt, iż w przypadku dwóch opisów nie było możliwe odnalezienie pełnych tekstów publikacji.

We wszystkich odnalezionych publikacjach wspomniano o zastąpieniu mleka matki preparatem o niskiej zawartości wapnia i witaminy D u leczonych pacjentów. W jednym przypadku (Vyas 2016) dziecko nie tolerowało formuły i powrócono do karmienia piersią. Z kolei w innym przypadku, Mathias 2000, leczenie z zastosowaniem mieszanki o niskiej zawartości wapnia i witaminy D, spowodowało rozwój krzywicy.

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

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie ze zleceniem Ministerstwa Zdrowia produkt Milupa Basic CaD sprowadzany jest z zagranicy na zasadzie importu docelowego. Zgodnie z pismem MZ nr PLD.45341. 1247.2023.1.AD z dnia 30 listopada 2023, w okresie od 1 stycznia 2022 do 31 października 2023 r. sprowadzono łącznie 82 opakowań środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic CaD za łączną kwotę 9 512,00 zł. Łączna liczba pacjentów (liczba unikalnych numerów PESEL), którzy uzyskali refundację produktu w powyższym okresie wyniosła 5 pacjentów. Poniższa tabela przedstawia dane wskazane przez MZ.

Tabela 6. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Milupa Basic CaD w roku 1 stycznia 2022 – 31 października 2023 r

Nazwa, substancja czynna	Milupa Basic CaD
Koszt za opakowanie produktu	116,00 zł za 400 mg
Liczba unikalnych numerów PESEL	5
Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	6
Liczba sprowadzonych opakowań	82
Łączna kwota refundacji	9 512,00 zł

10.2. Ocena wpływu na wydatki płatnika publicznego

Ze względu na brak możliwości jednoznacznego określenia dawkowania i czasu stosowania produktu w populacji docelowej, przedstawiono koszt stosowania produktu u hipotetycznych pacjentów pediatrycznych w pierwszym roku życia.

Informacje dotyczące składu produktu zaczerpnięto z informacji udostępnionych przez producenta (Nutricia). Zapotrzebowanie energetyczne przyjęto na podstawie rekomendacji Instytutu Matki i Dziecka (IMID 2014).

Tabela 7. Parametry wykorzystane w oszacowaniach wpływu na wydatki płatnika publicznego

Parametr	Wartość	Źródło
Skład Milupa Basic CaD	Energia: 510 kcal / 100 g Białko: 15 g / 100 g	Informacja producenta.
Cena Milupa Basic CaD	116,00 zł / 400 mg	Zlecenie MZ
Zapotrzebowanie energetyczne	Chłopcy od 109 kcal / kg m.c. w 1. miesiącu życia do 79 kcal / kg mc. w 12. miesiącu życia	IMID 2014
	Dziewczynki od 103 kcal / kg m.c. w 1. miesiącu życia do 77 kcal / kg mc. w 12. miesiącu życia	
Referencyjne spożycie białka	od 1,77 gram / kg m.c. w 2. miesiącu życia do 1,14 gram / kg mc. w 12. miesiącu życia	IMID 2014

W tabeli poniżej przedstawiono dzienny oraz miesięczny koszt stosowania produktu Milupa Basic CaD w poszczególnych miesiącach pierwszego roku życia. Oszacowania przedstawiono w wariantcie zakładającym zaspokojenie 100% zapotrzebowania z wykorzystaniem Milupa Basic CaD oraz w wariantcie zakładającym wykorzystywanie produktu w stosunku 1:1 z mlekiem kobiecym. Założono, że żywienie z wykorzystaniem mleka kobiecego nie wiąże się z dodatkowymi kosztami.

Tabela 8. Koszt stosowania produktu Milupa Basic CaD

Miesiąc życia	Średnie dzienne zapotrzebowanie (dziennie)		Ilość Milupa Basic CaD potrzebna do zaspokojenia zapotrzebowania energetycznego (g)		Koszt stosowania Milupa Basic CaD (zł)			
	Energia (kcal / kJ)	Białko (g)	100% Milupa Basic CaD	Milupa Basic CaD z mlekiem kobiecym w stosunku 1:1	100% Milupa Basic CaD		Milupa Basic CaD z mlekiem kobiecym w stosunku 1:1	
					Dzienny	Miesięczny	Dzienny	Miesięczny
1.	344,00/1439,92	-	67,45	33,73	19,56	595,38	9,78	297,69
2.	477,00/1996,63	0,00	93,53	46,76	27,12	825,57	13,56	412,79
3.	501,50/2099,18	7,50	98,33	49,17	28,52	867,98	14,26	433,99
4.	479,00/2005,00	8,00	93,92	46,96	27,24	829,03	13,62	414,52
5.	526,00/2201,73	8,50	103,14	51,57	29,91	910,38	14,95	455,19
6.	560,50/2346,14	8,50	109,90	54,95	31,87	970,09	15,94	485,05
7.	572,50/2396,37	8,50	112,25	56,13	32,55	990,86	16,28	495,43
8.	603,00/2524,04	8,50	118,24	59,12	34,29	1043,65	17,14	521,82
9.	629,00/2632,87	10,50	123,33	61,67	35,77	1088,65	17,88	544,32
10.	663,00/2775,19	10,50	130,00	65,00	37,70	1147,49	18,85	573,75
11.	689,50/2886,11	10,50	135,20	67,60	39,21	1193,36	19,60	596,68
12.	708,00/2963,55	10,50	138,82	69,41	40,26	1225,38	20,13	612,69

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 30.11.2023 r., znak PLD.45341.1247.2023.1.AD (data wpływu do AOTMiT: 30.11.2023 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ((Dz. U. z 2023 r. poz. 463) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Milupa Basic CaD, proszek doustny, puszcza 400 g, wytwórca: Nutricia, sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022r. poz. 2301, z późn. zm.).

Produkt Milupa Basic CaD nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

Hiperkalcemia – stan podwyższonego poziomu wapnia w surowicy krwi. W zależności od stężenia wapnia wyróżnia się hiperkalcemię: łagodną – ze stężeniem wapnia <12 mg/dl (3 mmol/l); średnio nasiloną – ze stężeniem wapnia 12–14 mg/dl (3–3,5 mmol/l); ciężką – ze stężeniem wapnia >14 mg/dl (3,5 mmol/dl).

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono trzy dokumenty – wytyczne American Academy of Pediatrics z 2020 roku (AAP 2020), zalecenia Williams Syndrome Foundation UK z 2017 (WSF 2017) roku oraz publikację Lietman 2010. Odnalezione wytyczne odnoszą się do leczenia hiperkalcemii przeważnie związanej z zespołem Williama. Zgodnie z informacjami przedstawionymi we wszystkich opracowaniach, postępowanie w hiperkalcemii obejmuje zastosowanie diety z niską podażą wapnia. We wszystkich wytycznych wskazuje się, że u dzieci należy zastąpić tradycyjne mleczne mieszanki produktami o niskiej zawartości wapnia i/lub bez witaminy D. Pozostałe dietetyczne rekomendacje obejmują ogólne zastosowanie diety ubogowapniowej, unikanie spożywania wody mineralnej i bogatej w wapń, a także suplementacji witaminą D.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Ograniczeniem analizy było odnalezienie badań jedynie w formie opisów przypadków. W ramach wyszukiwania odnaleziono 17 publikacji, z czego do raportu włączono 15 opracowań z uwagi na fakt, iż w przypadku dwóch opisów nie było możliwe odnalezienie pełnych tekstów publikacji.

We wszystkich odnalezionych publikacjach wspomniano o zastąpieniu mleka matki preparatem o niskiej zawartości wapnia i witaminy D u leczonych pacjentów. W jednym przypadku (Vyas 2016) dziecko nie tolerowało formuły i powrócono do karmienia piersią. Z kolei w innym przypadku, Mathias 2000, leczenie z zastosowaniem mieszanki o niskiej zawartości wapnia i witaminy D, spowodowało rozwój krzywicy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Średni dzienny koszty stosowania produktu Milupa Basic CaD w pierwszym roku życia wynosi:

- od 19,56 złotych w 1. miesiącu życia do 40,26 w 12 miesiącu życia przy założeniu że będzie wykorzystywany do zaspokojenia całego zapotrzebowania energetycznego;
- od 9,78 złotych w 1. miesiącu życia do 20,13 złotych w 12. miesiącu życia przy założeniu że będzie stosowany w stosunku 1:1 z mlekiem matki.

12. Źródła

Rekomendacje kliniczne i finansowe	
WSF 2017	The Williams Syndrome Foundation UK. Management of Williams Syndrome: A Clinical Guideline. Version:1. Revised Date 17/01/2017. https://williams-syndrome.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/williams_syndrome_guidelines_pdf.pdf [dostęp: 3.01.2024]
Lietman 2010	Lietman, S. A., Germain-Lee, E. L., & Levine, M. A. (2010). Hypercalcemia in children and adolescents. <i>Current opinion in pediatrics</i> , 22(4), 508–515. https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32833b7c23
AAP 2020	Morris, C. A., Braddock, S. R., & COUNCIL ON GENETICS (2020). Health Care Supervision for Children With Williams Syndrome. <i>Pediatrics</i> , 145(2), e20193761. https://doi.org/10.1542/peds.2019-3761
Badania pierwotne	
Al-Ghamdi 2021	Al-Ghamdi, W. M., Milyani, A. A., & Al-Agha, A. E. (2021). Extensive subcutaneous fat necrosis complicated by neonatal hypercalcaemia. <i>Acta bio-medica : Atenei Parmensis</i> , 92(S1), e2021081. https://doi.org/10.23750/abm.v92iS1.8469
Aubert-Mucca 2021	Aubert-Mucca, M., Dubucs, C., Groussolles, M., Vial, J., Le Guillou, E., Porquet-Bordes, V., Pasmant, E., Salles, J. P., & Edouard, T. (2021). Prenatal features and neonatal management of severe hyperparathyroidism caused by the heterozygous inactivating calcium-sensing receptor variant, Arg185Gln: A case report and review of the literature. <i>Bone reports</i> , 15, 101097. https://doi.org/10.1016/j.bonr.2021.101097
Barzilay 2023	Barzilay, J. R., Kreienkamp, R. J., & Gordon, R. J. (2023). Severe Hypercalcemia due to Hypervitaminosis D in a Breastfed Infant. <i>JCEM case reports</i> , 1(3), luad049. https://doi.org/10.1210/jcemcr/luad049
Bizerea-Moga 2023	Bizerea-Moga, T. O., Chisavu, F., Iliés, C., Olah, O., Marginean, O., Gafencu, M., Doros, G., & Stroescu, R. (2023). Phenotype of Idiopathic Infantile Hypercalcemia Associated with the Heterozygous Pathogenic Variant of SLC34A1 and CYP24A1. <i>Children (Basel, Switzerland)</i> , 10(10), 1701. https://doi.org/10.3390/children10101701
Fujisawa 2013	Fujisawa, Y., Yamaguchi, R., Satake, E., Ohtaka, K., Nakanishi, T., Ozono, K., & Ogata, T. (2013). Identification of AP2S1 mutation and effects of low calcium formula in an infant with hypercalcemia and hypercalciuria. <i>The Journal of clinical endocrinology and metabolism</i> , 98(12), E2022–E2027. https://doi.org/10.1210/jc.2013-2571
Krishnasamy 2022	Raiwathy Krishnasamy, Angeline Wang Seng Lian, Nalini M Selveindran. (2022) subcutaneous fat necrosis of the newborn and treatment of severe hypercalcemia with low dose of iv pamidronate: a case report. https://www.asean-endocrinejournal.org/index.php/JAFES/issue/view/51/85 [dostęp: 4.01.2024]
Kulkarni 2014	Kulkarni, A., Mohite, M., Vijaykumar, R., Bansode, P., Murade, S., & Tamhankar, P. M. (2014). Neonatal severe hyperparathyroidism due to compound heterozygous mutation of calcium sensing receptor (CaSR) gene presenting as encephalopathy. <i>Indian journal of pediatrics</i> , 81(11), 1228–1229. https://doi.org/10.1007/s12098-014-1442-3
Kurnaz 2019	Kurnaz, E., Savaş Erdeve, Ş., Çetinkaya, S., & Aycan, Z. (2019). Rare Cause of Infantile Hypercalcemia: A Novel Mutation in the SLC34A1 Gene. <i>Hormone research in paediatrics</i> , 91(4), 278–284. https://doi.org/10.1159/000492899
Leunbach 2021	Leunbach, T. L., Hansen, A. T., Madsen, M., Cipliene, R., Christensen, P. S., & Schou, A. J. (2021). A novel case of neonatal severe hyperparathyroidism successfully treated with a type II calcimimetic drug. <i>Bone reports</i> , 14, 100761. https://doi.org/10.1016/j.bonr.2021.100761
Marks 2016	Marks, B. E., & Doyle, D. A. (2016). Idiopathic infantile hypercalcemia: case report and review of the literature. <i>Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM</i> , 29(2), 127–132. https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0133
Mathias 2000	Mathias R. S. (2000). Rickets in an infant with Williams syndrome. <i>Pediatric nephrology (Berlin, Germany)</i> , 14(6), 489–492. https://doi.org/10.1007/s004670050800
Sonawalla 2019	Sonawalla, A., Tas, V., Raisingani, M., & Tas, E. (2019). A Rare and Potentially Fatal Etiology of Hypercalcemia in an Infant. <i>Case reports in endocrinology</i> , 2019, 4270852. https://doi.org/10.1155/2019/4270852
Tanné 2022	Tanné, C., Pracros, J. P., Dijoud, F., Mure, P. Y., Bordet, F., Duncan, A., & Bacchetta, J. (2022). Severe neonatal hypercalcemia revealing congenital mesoblastic nephroma: A case report and management of neonatal hypercalcemia: Severe neonatal hypercalcemia revealing congenital mesoblastic nephroma. <i>Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie</i> , 29(2), 153–156. https://doi.org/10.1016/j.arcped.2021.11.013
Tell 2020	Shoshana Tell, Erin Finn, Rebecca Anne Ohman-Hanson, Nina Ma, SUN-LB13 Idiopathic Infantile Hypercalcemia Secondary to CYP24A1 Mutation: A Rare Case Without Exogenous Vitamin D Supplementation, <i>Journal of the Endocrine Society</i> , Volume 4, Issue Supplement_1, April-May 2020, SUN-LB13, https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.2005
Vyas 2016	Vyas, N., Kaminski, B., & MacLeish, S. (2016). A Rare Case Report of Immobility-Induced Hypercalcemia in an Infant. <i>Pediatrics</i> , 137(4), e20150879. https://doi.org/10.1542/peds.2015-0879
Inne	
IMID 2014	Żywnienie niemowląt i małych dzieci. Zasady postępowania w żywieniu zbiorowym pod redakcją Haliny Weker i Marty Barańskiej. https://imid.med.pl/images/do-pobrania/Zywnienie_niemowlat_www.pdf [dostęp: 4.01.2024]

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) (data wyszukiwania: 15.12.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Dietary supplements[MeSH],Most Recent,, ""dietary supplements""[MeSH Terms]	102,592
#2	Dietary supplement*[tiab],Most Recent,, ""dietary supplement""[Title/Abstract]	26,947
#3	milk substitutes[MeSH],Most Recent,, ""milk substitutes""[MeSH Terms]	6,667
#4	milk substitute*[tiab],Most Recent,, ""milk substitute""[Title/Abstract]	1,017
#5	infant formula[MeSH],Most Recent,, ""infant formula""[MeSH Terms]	5,662
#6	infant formula*[tiab],Most Recent,, ""infant formula""[Title/Abstract]	6,921
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6,Most Recent,, ""dietary supplements""[MeSH Terms] OR ""dietary supplement""[Title/Abstract] OR ""milk substitutes""[MeSH Terms] OR ""milk substitute""[Title/Abstract] OR ""infant formula""[MeSH Terms] OR ""infant formula""[Title/Abstract]	128,358
#8	calcium metabolism disorders[MeSH],Most Recent,, ""calcium metabolism disorders""[MeSH Terms]	88,484
#9	calcium metabolism disorder*[tiab],Most Recent,, ""calcium metabolism disorder""[Title/Abstract]	389,05
#10	hypercalcemia[MeSH],Most Recent,, ""hypercalcemia""[MeSH Terms]	13,724
#11	hypercalcemia[tiab],Most Recent,, ""hypercalcemia""[Title/Abstract]	15,345
#12	Williams syndrome[MeSH],Most Recent,, ""williams syndrome""[MeSH Terms]	1,923
#13	Williams syndrome[tiab],Most Recent,, ""williams syndrome""[Title/Abstract]	1,913
#14	osteopetrosis[MeSH],Most Recent,, ""osteopetrosis""[MeSH Terms]	2,809
#15	osteopetrosis[tiab],Most Recent,, ""osteopetrosis""[Title/Abstract]	2,868
#16	Hyperparathyroidism, Primary[MeSH],Most Recent,, ""hyperparathyroidism, primary""[MeSH Terms]	3,884
#17	primary Hyperparathyroidism[tiab],Most Recent,, ""primary hyperparathyroidism""[Title/Abstract]	11,430
#18	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17,Most Recent,, ""calcium metabolism disorders""[MeSH Terms] OR ""calcium metabolism disorder""[Title/Abstract] OR ""hypercalcemia""[MeSH Terms] OR ""hypercalcemia""[Title/Abstract] OR ""williams syndrome""[MeSH Terms] OR ""williams syndrome""[Title/Abstract] OR ""osteopetrosis""[MeSH Terms] OR ""osteopetrosis""[Title/Abstract] OR ""hyperparathyroidism, primary""[MeSH Terms] OR ""primary hyperparathyroidism""[Title/Abstract]	109,806
#19	hypocalcemia[MeSH],Most Recent,, ""hypocalcemia""[MeSH Terms]	10,278
#20	hypocalcemia[tiab],Most Recent,, ""hypocalcemia""[Title/Abstract]	10,148
#21	#19 or #20,Most Recent,, ""hypocalcemia""[MeSH Terms] OR ""hypocalcemia""[Title/Abstract]	16,299
#22	#18 not #21,Most Recent,, (""calcium metabolism disorders""[MeSH Terms] OR ""calcium metabolism disorder""[Title/Abstract] OR ""hypercalcemia""[MeSH Terms] OR ""hypercalcemia""[Title/Abstract] OR ""williams syndrome""[MeSH Terms] OR ""williams syndrome""[Title/Abstract] OR ""osteopetrosis""[MeSH Terms] OR ""osteopetrosis""[Title/Abstract] OR ""hyperparathyroidism, primary""[MeSH Terms] OR ""primary hyperparathyroidism""[Title/Abstract]) NOT (""hypocalcemia""[MeSH Terms] OR ""hypocalcemia""[Title/Abstract])	98,241
#23	#7 and #22,Most Recent,, (""dietary supplements""[MeSH Terms] OR ""dietary supplement""[Title/Abstract] OR ""milk substitutes""[MeSH Terms] OR ""milk substitute""[Title/Abstract] OR ""infant formula""[MeSH Terms] OR ""infant formula""[Title/Abstract]) AND ((""calcium metabolism disorders""[MeSH Terms] OR ""calcium metabolism disorder""[Title/Abstract] OR ""hypercalcemia""[MeSH Terms] OR ""hypercalcemia""[Title/Abstract] OR ""williams syndrome""[MeSH Terms] OR ""williams syndrome""[Title/Abstract] OR ""osteopetrosis""[MeSH Terms] OR ""osteopetrosis""[Title/Abstract] OR ""hyperparathyroidism, primary""[MeSH Terms] OR ""primary hyperparathyroidism""[Title/Abstract]) NOT (""hypocalcemia""[MeSH Terms] OR ""hypocalcemia""[Title/Abstract])	663

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (data wyszukiwania: 15.12.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp dietary supplement/	24302
#2	Dietary supplement*.ti,ab,kw.	33520
#3	exp milk substitute/	19431
#4	milk substitute*.ti,ab,kw.	989
#5	exp artificial milk/	16794
#6	infant formula*.ti,ab,kw.	8449
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	72346

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	exp hypercalcemia/	32618
#9	hypercalcemia.ti,ab,kw.	21572
#10	electrolyte disturbance/	16139
#11	calcium metabolism disorder*.ti,ab,kw.	190
#12	exp Williams Beuren syndrome/	3889
#13	Williams syndrome.ti,ab,kw.	2504
#14	exp Albers Schoenberg disease/	3675
#15	osteopetrosis.ti,ab,kw.	3286
#16	exp primary hyperparathyroidism/	11475
#17	primary hyperparathyroidism.ti,ab,kw.	14880
#18	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	72204
#19	exp hypocalcemia/	28237
#20	hypocalcemia.ti,ab,kw.	14954
#21	19 or 20	31600
#22	18 not 21	66561
#23	7 and 22	220

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 15.12.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Dietary Supplements] explode all trees	17254
#2	Dietary supplement*.ti,ab,kw	28752
#3	MeSH descriptor: [Milk Substitutes] explode all trees	875
#4	milk substitute*.ti,ab,kw	187
#5	MeSH descriptor: [Infant Formula] explode all trees	773
#6	infant formula.ti,ab,kw	3491
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	34590
#8	MeSH descriptor: [Calcium Metabolism Disorders] explode all trees	1692
#9	calcium metabolism disorder*.ti,ab,kw	588
#10	MeSH descriptor: [Hypercalcemia] explode all trees	352
#11	hypercalcemia.ti,ab,kw	1575
#12	MeSH descriptor: [Williams Syndrome] explode all trees	25
#13	Williams syndrome.ti,ab,kw	841
#14	MeSH descriptor: [Osteopetrosis] explode all trees	6
#15	osteopetrosis.ti,ab,kw	22
#16	MeSH descriptor: [Hyperparathyroidism, Primary] explode all trees	90
#17	primary Hyperparathyroidism.ti,ab,kw	646
#18	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	4662
#20	MeSH descriptor: [Hypocalcemia] explode all trees	362
#21	hypocalcemia.ti,ab,kw	1255
#22	#19 or #20	1305
#23	#18 not #21	4128
#24	#7 and #22	308