

**LECZENIE CIĘŻKICH WRODZONYCH HIPERHOMOCYSTEINEMII (ICD-10 E 72.1)**

<b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>		
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>	<b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</b>	<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>
<p>Kwalifikacji pacjentów do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia co 6 miesięcy odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Leczenie następujących niedoborów enzymatycznych: beta-syntazy cystationiny (CBS), reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianu (MTHFR) oraz niektórych zaburzeń metabolizmu kofaktora kobalaminy (cbl C,D,E,F,G):</p> <p>1) wysoki poziom homocysteiny we krwi, tj. &gt; 50 <math>\mu\text{mol/l}</math>, oraz nieprawidłowy poziom metioniny, tj. &lt; 5 lub &gt; 40 <math>\mu\text{mol/l}</math>, po wykluczeniu niedoboru witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego. W przypadku niedoborów witaminy B<sub>12</sub> lub kwasu foliowego należy dokonać powtórnej oceny poziomu homocysteiny i metioniny po uzupełnieniu niedoborów;</p> <p>2) w przypadku rozpoznania homocystynurii klasycznej (deficyt CBS) negatywny wynik testu obciążenia witaminą B<sub>6</sub> (pirydoksyną). Za negatywny wynik testu należy rozumieć brak redukcji lub redukcję mniejszą niż 30% od stanu wyjściowego poziomu homocysteiny lub metioniny; kolejno w pierwszej dobie po podaniu doustnym 100 mg pirydoksyny, w przypadku braku reakcji w drugiej dobie należy podać 200 mg pirydoksyny. Jeżeli nadal brak reakcji w trzeciej dobie testu zalecane jest 500 mg (u</p>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p>1.1 Zalecana dawka dobową betainy bezwodnej u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 10 lat wynosi 6 g.</p> <p>Preparat podaje się doustnie, dwa razy na dobę, w dawkach podzielonych po 3 g.</p> <p>W ciężkich postaciach deficytu MTHFR może wystąpić konieczność zwiększenia dawki do 9 g betainy na dobę.</p> <p>1.2 U dzieci w wieku poniżej 10 lat zwykle skuteczne jest dawkowanie 100 mg/kg mc/dobę w 2 dawkach podzielonych; zwiększenie dawkowania ponad 2 razy na dobę lub zwiększenie wielkości dawki ponad 150 mg/kg mc/dobę nie jest zalecane, bo nie zwiększa skuteczności leczenia.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) poziom homocysteiny całkowitej we krwi;</li> <li>2) poziom metioniny we krwi (aminoacydogram);</li> <li>3) morfologia krwi;</li> <li>4) stężenie witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego we krwi;</li> <li>5) profil kwasów organicznych moczu metodą GC/MS z ilościową oceną wydalania kwasu metylomalonowego;</li> <li>6) profil acylokarnityn metodą MS/MS;</li> <li>7) MRI OUN;</li> <li>8) konsultacja neurologiczna;</li> <li>9) badanie psychologiczne, z oceną ilorazu inteligencji;</li> <li>10) badanie densytometryczne kośćca (dla pacjentów powyżej 5 roku życia);</li> <li>11) konsultacja okulistyczna, z oceną narządu wzroku w lampie szczelinowej (jeśli pacjent nie przeżył lansektomii).</li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie leczenia raz na 180 dni:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) poziom homocysteiny całkowitej we krwi;</li> <li>2) poziom metioniny we krwi (aminoacydogram);</li> <li>3) morfologia krwi;</li> <li>4) stężenie witaminy B<sub>12</sub>, kwasu foliowego, witaminy 25OHD<sub>3</sub> we krwi;</li> <li>5) poziom Ca, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, fosfatazy alkalicznej we krwi;</li> <li>6) badanie psychologiczne, z oceną ilorazu inteligencji;</li> <li>7) badanie densytometryczne kośćca (dla pacjentów powyżej 5 roku życia);</li> </ol>

dzieci do 3 roku życia dawka pirydoksyny w trzeciej dobie testu wynosi 300 mg). Poziomy homocysteiny i metioniny powinny być oznaczane 24 godziny po każdej dawce witaminy B<sub>6</sub>;  
3) w przypadku niejednoznacznych wyników badań biochemicznych wskazane jest potwierdzenie rozpoznania badaniem enzymatycznym, analizą komplementarności w fibroblastach skóry lub analizą DNA.

## 2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

## 3. Kryteria wyłączenia:

- 1) wystąpienie nadwrażliwości na betainę;
- 2) pozytywny wynik testu z witaminą B<sub>6</sub> - pacjenci z tym typem homocystynurii witaminoB<sub>6</sub>-zależnej odpowiadają bowiem na leczenie pirydoksyną w stopniu zadowalającym i nie wymagają dodatkowej podaży betainy;
- 3) dyskwalifikacja z powodu działań niepożądanych leku, w tym wystąpienia obrzęku mózgu związanego z wysokim poziomem metioniny we krwi > 1000 µmol/l u pacjentów z homocystynurią klasyczną (deficyt CBS);
- 4) stwierdzenie nieskuteczności leczenia - weryfikacji skuteczności leczenia dokonuje co 6 miesięcy Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii;
- 5) ciąża lub karmienie piersią.

- 8) konsultacja neurologiczna;
- 9) konsultacja dietetyczna.

W przypadku napadowych objawów neurologicznych konieczne są aktualne badania MRI OUN lub EEG (zależnie od objawów). Okresowej skuteczności terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich po przedstawieniu przez lekarza prowadzącego wymaganych kart monitorowania pacjenta.

## 3. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.